FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

136

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Claude NGO NGOC

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Née le 31 Mai 1936, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN AU COURS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES.

Président : Mr. J. LE BEAU, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Claude NGO NGOC

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris,

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Née le 31 Mai 1936, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN AU COURS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES.

Président : Mr. J. LE BEAU, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0084

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.)
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... N...
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LAGOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

MM.

Médecine	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.)
	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.)
	(GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

1988

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine .....) M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs .....) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires .....) Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
) Mlles DUROZOY (M.-F.),
) ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE,

Monsieur le Professeur J. LE BEAU

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Neuro-chirurgien de l'Hôpital de la Salpêtrière,

Qui me fit le plaisir et l'honneur de me confier ce travail, faible contribution de ce qu'il m'a apporté au cours de mes études médicales.

Qu'il trouve ici le témoignage respectueux de ma grande estime et de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur V. NUOVO

Assistante de Biologie des Hôpitaux de Paris

Chef de Laboratoire de l'Hôpital de Port-Royal

Qui m'aida de ses conseils,

Avec tous mes remerciements.

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

Les Professeurs M. PERRAULT
P. CASTAIGNE
F. LHERMITTE

Les Professeurs Agrégés J. NICK
F. CONTAMIN
R. MARTEAU
J. CAMBIER

A MES MAÎTRES D'INTERNAT

Madame le Docteur C. BOITELLE

Les Docteurs P. BORENSTEIN
M. BERGERON

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

AU COURS DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES

INTRODUCTION

Si l'intérêt de la cytologie en matière de cancer fut reconnu dès le XIXe siècle, ce n'est qu'après les travaux de PAPANICOLAOU, en 1928, que cette méthode reçoit le droit de cité parmi les moyens paracliniques de diagnostic.

KOSS (32), dans son recueil "Diagnostic Cytology", donne la définition suivante de la cytologie :

"C'est l'interprétation scientifique des éléments cellulaires, que les cellules soient exfoliées spontanément des surfaces épithéliales, ou qu'elles soient recueillies par des moyens artificiels".

La méthode employée ici est différente de la cytologie tissulaire. Elle est basée sur le principe de la desquamation des cellules néoplasiques. En effet, tous les tissus desquament, mais plus particulièrement les tissus cancéreux, les cellules malignes étant beaucoup moins adhérentes que les cellules saines.

Couramment employée en gynécologie, notamment dans le diagnostic sur frottis du cancer du col utérin, la méthode cytologique s'est ensuite rapidement généralisée pour d'autres cancers : cancer de l'estomac, cancers de la vessie et de la prostate. Son application dans l'étude des affections malignes encéphaliques a été, par contre, longtemps méconnue et négligée. Il a fallu attendre ces dix dernières années pour assister à un regroupement des observations qui, jusque là, étaient éparses, en même temps qu'à des essais de discussion quant à la valeur du cyto-diagnostic dans ce domaine.

Notre but est d'établir dans quelle mesure l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien peut apporter au diagnostic de telles affections. Mais nous l'avons volontairement limité aux métastases cérébro-méningées, laissant de côté les affections malignes primitives.

Ceci pour plusieurs raisons :

- parce qu'actuellement les lésions métastatiques représentent plus de 10 % de l'ensemble des tumeurs encéphaliques dans un Service de neuro-chirurgie (18). Ce nombre accru relevant, d'une part de la plus grande fréquence actuelle des néoplasmes, d'autre part de la prolongation de la survie moyenne des cancéreux, enfin d'un dépistage plus facile, favorisé par la précision plus grande de nos moyens diagnostiques.

- parce que, hormis les cas où il s'agit d'un cancéreux connu (cancer récemment opéré ou cancer en évolution), le diagnostic de métastase encéphalique peut être très difficile, puisque dans un tiers des cas la tumeur apparaît comme primitive.

Or, cliniquement, rien ne distingue la tumeur primitive de la tumeur métastatique. On a signalé un début aigu, parfois suivi d'une rémission temporaire (interprétée par les uns comme relevant d'un oedème cérébral provoqué par "l'embolie cancéreuse"). Plus évocatrice serait l'existence d'un syndrome plurifocal témoignant de lésions multiples, mais dans un tiers des cas la métastase est unique.

L'électroencéphalogramme et la gammagraphie ont surtout de l'intérêt s'il existe des lésions multiples.

Cependant, le comportement des traceurs radioactifs est en général différent suivant la nature des lésions :

- L'hyperactivité est, en effet, différée en cas de lésions malignes, avec des limites mal définies pour les tumeurs primitives, des limites nettes pour

les tumeurs métastatiques.

- Mais la gammagraphie peut être muette, en particulier dans les petits nodules, dans les lésions de la fosse postérieure et du tronc cérébral.

L'angiographie cérébrale peut révéler un aspect caractéristique, sous la forme d'une opacité à contours nets, hypervascularisée avec des néovaisseaux de type veineux et veine de drainage ; mais la distinction peut être difficile avec certains méningiomes.

Tous ces examens peuvent donc laisser un doute. Or, le but de tout clinicien étant de dépister le plus grand nombre de cancers quand les chances de guérison sont maxima, il est évident que toutes les techniques de dépistage doivent être utilisées.

Par ailleurs, il est souvent important de diagnostiquer la métastase devant une tumeur cérébrale en apparence primitive, afin de porter exactement les indications opératoires. Si l'on soupçonne sa nature secondaire, on cherchera le néoplasme originel. Faut-il alors intervenir sur la lésion encéphalique si celui-ci est étendu, semblant au-dessus des ressources thérapeutiques actuelles ?

Or, c'est justement dans le cas des métastases que le cyto-diagnostic tire son intérêt pratique, la desquamation des éléments cellulaires atypiques étant ici la plus fréquente.

C'est pourquoi nous pensons que l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien doit prendre place parmi les examens paracliniques de diagnostic.

Ses résultats, confrontés avec ceux obtenus par les autres examens, apporteront un argument supplémentaire pour infirmer ou confirmer un diagnostic.

o o

Notre étude comportera plusieurs parties :

1)- Historique : sera un rappel des travaux publiés jusqu'à ce jour, concernant la cytologie du liquide céphalo-rachidien.

2)- Méthodes et techniques : exposé rapide des différentes méthodes de laboratoire successivement proposées pour la préparation des lames ; on s'attachera plus particulièrement à la description de la méthode de coloration de PAPANICOLAOU.

3)- Interprétation cytologique des frottis, avec :

- d'une part : les éléments de cytologie normale et pathologique du liquide céphalo-rachidien. Nous insisterons surtout sur les critères cytologiques de malignité ;

- et d'autre part : les causes d'erreurs :

. en plus (résultats faussement positifs),

. en moins (résultats faussement négatifs).

4)- Résultats statistiques : analyse des cas étudiés, présentée sous forme de tableaux avec, pour chaque groupe, résumé détaillé de deux observations.

5)- Conclusion.

- I -

H I S T O R I Q U E

Les principales publications concernant la cytologie du liquide céphalo-rachidien peuvent être classées en deux chapitres (13) :

- d'une part, les travaux français ; ils sont les plus anciens, puisqu'ils datent du début du siècle ;

- les travaux étrangers, d'autre part, dont les plus nombreux datent seulement de ces dernières années. Ils portent sur un nombre de cas plus important et donnent, par ailleurs, de nombreux détails quant aux techniques employées et à l'interprétation des résultats.

LES TRAVAUX FRANÇAIS

C'est DUFOUR (21), en 1904, qui rapporte la première observation de "méningite sarcomateuse diffuse, envahissant la moelle et les racines, avec une cytologie positive et spéciale du LCR". Il trouve, en effet, à la ponction lombaire de son malade, un nombre important de grands éléments cellulaires qu'il interprète comme étant des macrophages.

Et, en fait, la première observation relevant la présence de cellules interprétées comme des élé-

ments néoplasiques est celle que WIDAL et ABRAMI (75) rapportent en 1908 à la Société Médicale des Hôpitaux.

La même année, SICARD et GY (64) rapportent une observation analogue de méningite sarcomateuse à prédominance bulbo-protubérantielle secondaire à un sarcome de l'estomac avec une cytologie néoplasique. Ces auteurs voient dans ce procédé un moyen d'investigation nouveau pour établir l'existence d'un processus cancéreux du système nerveux.

Plus tard :

LEMIERRE et BOLTANSKI, en 1929 (37), soulignent l'intérêt de la morphologie particulière des cellules présentes dans le LCR à propos d'une méningite cancéreuse.

ALAJOUANINE, HORNET et THUEL (2) mettent l'accent sur le mode de dissémination du processus néoplasique et insistent sur le fait qu'un frottis coloré semble indispensable pour mettre en évidence de telles cellules.

THUREL et collaborateurs, en 1949 (74), NAYRAX, SEVIN, NIQUET et TAQUET, en 1950 (51), RAVINA, PESTEL et THIELEN, en 1955 (57), rapportent des cas de métastases cérébrales et méningées de cancer bronchique et pulmonaire, diagnostiquées par la présence de cellules malignes dans le LCR.

DAUM et GRUNER (19), en 1956, dans un travail émanant du Service de neuro-chirurgie du Dr. LE BEAU, citent 5 cas de cyto-diagnostics positifs sur un total de 36 métastases cérébrales.

BOUDIN, BARBIZET et LABRAM, en 1960 (8), insistent surtout sur l'intérêt de la présence des cellules néoplasiques dans le LCR, pour le diagnostic des cancers méningés (primitifs ou secondaires - ceux-ci étant les plus fréquents) dont on sait le diagnostic difficile.

Ils rapportent un travail de GRAIN et KARR sur l'examen du LCR dans 65 cas de sarcomatose méningée. Sept fois seulement, des cellules néoplasiques furent découvertes.

Ils détaillent ensuite deux observations où seul le cyto-diagnostic permit d'établir le diagnostic. Celui-ci fut confirmé lors de l'autopsie par la méthode des empreintes corticales.

En 1962, CASTAIGNE, SICARD, MARSAN et KOURIE (13), à propos d'un cas de méningite sarcomateuse secondaire à un cancer de l'estomac et présence de cellules malignes dans le LCR, font le point des travaux antérieurs et rappellent les bases cytologiques et techniques du cyto-diagnostic.

La même année, J. LE BEAU et Mme NUOVO (52), dans une communication à la Société de Neuro-chirurgie de Langue française, présentent des résultats de cyto-diagnostics portant sur 75 malades.

Faisant suite à cette publication, en 1965, au Congrès International de Cytologie de Paris, nous avons présenté un ensemble de 106 cas de tumeurs malignes encéphaliques avec étude cytologique dans le LCR (34).

Enfin, citons une observation récente de SIZARET et collaborateurs (66) de méningite sarcomateuse diffuse secondaire à un cancer bronchique avec présence de cellules dans le LCR, cellules identiques aux cellules de métastase d'épithélioma bronchique à petites cellules.

LES TRAVAUX ÉTRANGERS

sont les plus nombreux.

Au début du siècle, quelques observations épar-

ses, notamment celles de :

- PATTON, en Grande-Bretagne, en 1922 ;

- BOYD, en 1925 ; EISENHARDT et CUSHING, en 1930 (22), aux U.S.A. ;

- RINDFLEISCH, en 1904 (58), PENECKE (54), FORSTER (23), en 1930, en Allemagne,

- et surtout RUSSELL (61), à Londres, en 1937, qui détaille la méthode des frottis humides pour le diagnostic histologique des tumeurs intra-crâniennes.

En fait, ce n'est que lors de ces quinze dernières années que l'on trouve la plupart des observations concernant le cyto-diagnostic du LCR. La plupart de ces observations sont anglo-américaines. Nous ne citerons que les principales :

- PLATT (56), en 1951, insiste sur le fait que si l'étude cytologique du LCR ne peut d'aucune façon supplanter les autres procédés paracliniques pour préciser la nature et la localisation des tumeurs encéphaliques, elle peut, par contre, en corrélation avec ceux-ci, aider grandement à leur diagnostic.

Son étude porte sur plusieurs types de liquides : lombaire, cysternal, ventriculaire et kystique (au sein même de la tumeur). Il établit ses résultats en se référant aux liquides considérés comme normaux.

Il rapporte 8 cas de malades suspects de tumeur cérébrale, chez lesquels le cyto-diagnostic se révéla positif et chez qui la tumeur fut confirmée.

- MEISNER (46), en 1953, rapporte 4 cas de cancer gastrique avec carcinose méningée ayant un LCR suspect. A chaque fois, la tumeur primitive était méconnue.

- La même année, LARSON, ROBSON et REBERGER (33) rapportent 22 cas : 5 cas de cyto-diagnostics positifs dont 3 métastases et 2 gliomes ; sur les 17 cas restants, une seule fois une tumeur cérébrale fut retrou-

vée, mais c'était une tumeur bénigne (neurinome de l'acoustique) ; dans deux autres cas, la présence d'une tumeur a été fortement suspectée, mais aucune preuve n'en a pu être faite.

- SPRIGGS (68), en 1954, fait un travail complet rappelant les différents travaux publiés et rapporte 66 cas (dont 47 métastases) avec 7 cas personnels. Sur ces 7 cas, 3 fois le cyto-diagnostic, seul parmi les autres examens, avait révélé l'existence d'un processus intra-crânien. Dans deux autres cas, la confirmation fut donnée à l'autopsie.

- MURPHY (47) publie, en 1955, un cas de méningite sarcomateuse où la découverte de cellules malignes dans le LCR a permis de faire le diagnostic et de la différencier ainsi d'une méningite tuberculeuse (diagnostic qui avait été porté antérieurement au cyto-diagnostic).

- Mc CORMACK et coll. qui, en 1953 (41), avaient mis au point une technique de coloration personnelle et rapporté 9 cas positifs, présentent, en 1957 (42) et 1960 (40), une étude cytologique détaillée portant sur 616 malades.

28 fois, le cyto-diagnostic a montré des cellules malignes. Chez 20 de ces malades, il s'agissait d'une tumeur métastatique :

- 9 fois, le néoplasme originel avait été primitivement diagnostiqué et traité ;
- 7 fois, il fut seulement reconnu à l'autopsie.

Les plus fréquents furent :

- le cancer du sein (6 fois),
- le cancer du poumon (5 fois),
- un cancer digestif (5 fois),

- 4 divers, dont un cancer de la prostate et un mélanome.

- Mc MENEMEY et CUMMINGS (45) publient, en 1959,

des résultats portant sur 12.000 examens de LCR dont 835 provenant de malades présentant une tumeur intra-crânienne.

- BURTON (12), en 1961, rapporte le cas d'un homme de 60 ans, admis à l'hôpital avec le diagnostic d'affection pulmonaire banale. Cependant, l'existence de quelques signes neurologiques déficitaires amena à examiner le LCR, faisant ainsi découvrir un grand nombre de cellules anormales qui, par la coloration de Papanicolaou, se révélèrent être des cellules malignes. L'exploration chirurgicale confirma l'existence d'un cancer broncho-pulmonaire ayant métastasé au cerveau.

- MARKS et MARRACK (39), en 1960, rapportent 17 cas positifs sur 21 où des cellules tumorales furent trouvées. Sur ces 17 cas :

- 12 fois, la tumeur a été confirmée (8 métastases),
- 4 fois, l'on n'a pas pu obtenir de confirmation histologique,
- enfin seulement un cas faussement positif.

- Mc CORMICK et COLEMAN (43), décrivant la méthode des filtres millipores en 1962, font état de 14 cas avec présence de cellules suspectes. Dans tous les cas, une tumeur des centres nerveux fut prouvée:

- 7 fois, lors de l'exploration chirurgicale,
- 7 fois, à l'autopsie.

- KLINE (30), en 1962, rapporte 96 cas (39 positifs dont 33 métastases), avec TINSLEY et SPEIGEL (31), après un bref rappel de certaines publications antérieures, détaille 3 cas (une métastase de cancer gastrique, un astrocytome, un médulloblastome) et cite brièvement un travail de 5 ans : examens de 2.270 malades suspects de tumeur cérébrale : 110 avaient effectivement une tumeur confirmée à l'autopsie ou à l'exploration chirurgicale (44 fois, le cyto-diagnostic avait été positif).

- NAYLOR (48) (49) (50) :

= en 1961, rapporte 75 cas d'examens de LCR :

. 34 malades étaient porteurs de tumeur maligne dont 8 métastases ; sur ces 34 malades, seulement 8 résultats positifs (5 métastases et 3 gliomes);

= puis, en 1964, reprenant en détail les différentes techniques proposées et faisant un rappel des cas publiés jusqu'à cette date, trouve 260 cas :

. 55 % concernaient des métastases avec, comme cancers primitifs, les plus fréquents :

- le cancer du poumon,
- celui du sein,
- puis les cancers digestifs et du rein.

. dans les métastases, 90 % des cyto-diagnostics étaient positifs.

= Il fait mention ensuite de 313 cas personnels : 102 porteurs de tumeur maligne vérifiée avec 26 cas positifs (soit 25,5 %).

- BOTHS, WENT et SCHABERG (9), la même année, citant l'emploi d'une méthode décrite par SAYK (62 et 63) reposant sur la sédimentation cellulaire, rapportent 31 cas de tumeur vérifiée avec 16 cas positifs dont 4 métastases.

- II -

TECHNIQUES ET MÉTHODES

Le principe est d'obtenir :

- une concentration suffisante des cellules en suspension dans le LCR ; or, les cellules présentes sont souvent en très petit nombre.

- Les cellules doivent, par ailleurs, n'avoir subi aucune altération morphologique susceptible d'entraîner une mauvaise interprétation des résultats. Or, ces cellules sont très fragiles et très labiles.

C'est pour satisfaire au maximum tous ces critères que plusieurs méthodes ont été successivement proposées.

I/- La plus ancienne et la plus employée est celle de LA CENTRIFUGATION.

- Le LCR prélevé est placé dans des tubes à essai, puis centrifugé à 1.500-2.000 tours/minute pendant 5 à 10 minutes.

- Le liquide surnageant est rejeté et, tout en gardant le tube renversé, le sédiment est prélevé avec un fil de platine, ce qui évite sa redissolution. Le sédiment est souvent très réduit, parfois invisible à l'oeil nu.

- L'étalement est fait après avoir enduit les

lames d'eau albumineuse ou après avoir déposé une goutte d'albumine de Mayer.

Cependant, certains, comme Mc CORMACK et NAYLOR (40, 49), préfèrent ne pas mettre d'albumine, prétextant que celle-ci donne une très légère coloration à la préparation, pouvant ainsi gêner son interprétation.

D'autres, comme MARKS et MARRACK (39), introduisent directement dans le culot de centrifugation de l'albumine bovine avec une très fine pipette. C'est ce mélange qu'ils prélèvent et étalent sur lames.

- La préparation ainsi réalisée doit être colorée. En raison de la fragilité cellulaire, Mc CORMACK et coll. (40, 41, 42) préconisèrent les premiers la méthode des frottis humides avec coloration vitale au bleu de Toluidine (non permanent serum toluidine wet-film) :

La goutte de LCR déposée sur lame est immédiatement additionnée d'une goutte de colorant. Les deux sont mélangées avec le coin d'une lamelle, laquelle est ensuite placée sur la préparation. Celle-ci est habituellement prête pour une lecture immédiate au microscope. Parfois, il faut attendre une ou deux minutes pour que le colorant pénètre les cellules. Après examen, la lame est jetée.

Si cette méthode présente de nombreux avantages :

- facilité et rapidité de lecture,
- minimum d'altération,
- diagnostic immédiat,

et si elle est suffisante pour les tumeurs métastatiques, elle n'est pas assez sensible en cas de tumeurs malignes primitives. Et surtout, elle a l'inconvénient majeur de ne pouvoir conserver les lames plus de quelques heures.

Il est donc indispensable d'obtenir des lames

fixées (wet-fixed smears). Il est d'ailleurs possible de les obtenir à partir des "wet-film" en séparant lame et lamelle et en les plongeant toutes les deux dans le fixateur. Cependant, il est plus aisé de les préparer d'emblée :

. Après étalement, les lames sont plongées dans un mélange éthyl-alcool à 95° ou mélange acide acétique - alcool ; après une minute, elles peuvent être colorées.

Si la coloration de PAPANICOLAOU (dont nous donnons la technique plus loin) est employée par beaucoup (PLATT (56), KLINE (30, 31), NAYLOR (48, 49, 50)), certains lui préfèrent d'autres colorations, comme :

- celle de ROMANOWSKY ou MAY-GRUNWALD-GIEMSA (SPRIGGS (67)),

- ou celle de LEISHMAN (Mc MENEMEY et CUMMINGS (45)).

Cependant, si la méthode de la centrifugation donne satisfaction dans beaucoup de cas, on lui a reproché d'entraîner de nombreuses altérations cellulaires et ainsi de favoriser une mauvaise interprétation des lames. C'est pourquoi d'autres méthodes furent ensuite préconisées.

II/- La deuxième méthode est celle de LA SÉDIMENTATION CELLULAIRE.

- SHONENBERG, en 1949 (71), décrit une méthode simple, reposant sur la sédimentation spontanée des cellules :

La moitié d'une lame est placée à 45° dans un tube à essai contenant le LCR à étudier. Un grand nombre de cellules sédimentent et se déposent en 6 à 8 h.

- SAYK, en 1954 (62, 63), s'appuyant sur le même principe, décrit un appareil ou "chambre de sédimenta-

tion".

Le LCR est déposé dans un tube conique dont une des ouvertures adhère à une lame. Au pourtour du diamètre du tube, est déposé un anneau de papier filtre.

Ainsi, le liquide est capté par celui-ci, tandis que les cellules sédimentent et adhèrent à la lame.

Pour régler le débit de sédimentation et pour limiter au minimum la perte cellulaire, le tube est placé dans un bloc en caoutchouc auquel un poids ajustable est appliqué. Selon la pression exercée, le débit sera plus ou moins rapide. Ainsi, en moins d'une heure et pour 1 ml de liquide, un nombre suffisant de cellules est déposé sur la lame.

Après sédimentation et séchage, la préparation est colorée. SAYK emploie la coloration de GIEMSA.

Il semble que cette méthode donne de meilleurs résultats que la précédente. C'est l'opinion de BOTHS, WENT et SCHABERG, qui appliquèrent cette méthode et comparèrent ses résultats avec ceux de la centrifugation (9).

- SUTA (77), dans une publication parue en 1965, décrit un appareil basé également sur le principe de la chambre de sédimentation. Mais son appareil est plus simple et d'un maniement plus facile.

Il comporte un tube en résine vissé sur une surface de même matière, au-dessous duquel est placé un porte-objet couvert d'un papier filtre percé en son centre d'une ouverture.

Le LCR est versé dans le tube. La quantité versée varie selon le nombre de cellules préalablement dénombrées par une numération.

Le liquide diffuse sur le papier filtre, tandis que les cellules sédimentent sur le porte-objet

directement. Ceci pendant 15 minutes environ.

La coloration des lames est faite par la méthode de MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

- Dans une communication récente à la Société de Neuro-chirurgie de Langue française, SUBERO A., FONCIN J.F. et LE BEAU J. (78) font état de 30 examens de LCR étudié par cette méthode. Dans leur série, toutes les lames ont été lues par deux personnes :

. l'une connaissant l'histoire clinique et le diagnostic histologique ;
. l'autre ignorant totalement ces détails.

Les auteurs ne signalent que deux résultats faussement négatifs dans leur groupe de 21 tumeurs encéphaliques. Parmi ces deux faux négatifs, il n'y avait pas de métastase. Les résultats sont donnés avec la cotation suivante :

0 aucune cellule anormale,

± présence de cellules anormales, mais dont la nature tumorale est incertaine,

+ présence de cellules tumorales indiscutables.

Ils remédient aux lacunes que donne cette classification par la description des caractères et des groupements cellulaires, permettant ainsi d'établir leurs types histologiques propres avec plus de précision.

Il semble que cette méthode puisse apporter de meilleurs résultats :

- Se faisant en un temps et supprimant la centrifugation, elle est simple et rapide .

- Mais surtout : elle réduit au minimum la perte cellulaire ;

elle conserve dans leur inté-

gralité les caractères morphologiques et cytologiques de la cellule.

III/- La troisième méthode est celle des FILTRES MILLIPORES.

HUTTON (28), Mc CORMICK et COLEMAN (43) :

Elle repose sur le principe de la concentration directe des cellules sur le filtre par succion légère sous vide :

Après prélèvement, le LCR est immédiatement mélangé à 1 ou 2 volumes de solution neutre de formol à 10 %, puis filtré sur membrane. Dans certains cas, la filtration précède la fixation et c'est la membrane elle-même qui est plongée dans le formol.

La coloration est faite soit à l'hématoxyline éosine (HUTTON), soit par la coloration de PAPANICOLAOU.

Certaines précautions doivent être prises :

- dans le choix de la membrane filtre ; le diamètre des pores doit être compris entre 5 et 7,5 ;

- la filtration sera faite de préférence après la fixation, ceci semblant meilleur pour la préservation du matériel cellulaire ;

- les membranes seront conservées dans des boîtes fermées à l'abri de la lumière, car elles ont tendance à se décolorer.

Ainsi réalisée, cette méthode semble présenter de nombreux avantages par rapport à la centrifugation. HUTTON prépare simultanément : 5 échantillons de LCR préparés par centrifugation et 5 préparés par filtration, et il compare les résultats :

- Les cellules obtenues par filtration sont

plus nombreuses.

- Si la majorité des cellules à la centrifugation sont des monocytes et des polynucléaires, c'est aux dépens des cellules desquamées et des macrophages qui sont plus nombreux par filtration.

Le principal avantage de cette méthode est qu'elle reflète mieux le contenu cellulaire du LCR. Par ailleurs, elle n'entraîne pratiquement pas d'altération cellulaire ; les causes d'erreur seront donc moins nombreuses.

IV/- Enfin, nous ne ferons que citer la méthode cytologique sur empreinte tumorale (55), qui n'entre pas en fait dans le cadre de notre étude, puisqu'il ne s'agit pas de cytologie de LCR.

Le matériel est écrasé entre deux lames qui sont ensuite plongées dans le fixateur (mélange de Carnoy), puis colorées à l'hématoxyline de HARRIS et SHORR pendant 5 minutes.

L'interprétation de tels frottis est souvent délicate, car les cellules ont parfois des caractères morphologiques identiques aux cellules malignes.

o o

Les méthodes employées par le Laboratoire de Cytologie de Port-Royal, où ont été interprétées toutes nos lames, sont :

- d'une part, la centrifugation, telle qu'elle a été décrite précédemment ;
- d'autre part et surtout, la méthode de filtration par filtres millipores, qui, donnant de meilleurs résultats, est en fait la seule employée.

Dans les deux cas, la coloration est faite par la méthode de PAPANICOLAOU.

Les filtres millipores sont des membranes cellulosiques de porosité variable. Leur diamètre est de 2 cm. environ. Les pores de 0,5 µ occupent 80 % de la surface ; ils se comportent comme des cribles retenant les éléments cellulaires.

- La fixation est faite aussitôt après le prélèvement. Fixation à parties égales de LCR avec une solution tamponnée de formaline à 10 % et de saponine à 2 %. Sa durée est d'environ 3 heures.

- La filtration est ensuite réalisée à une pression négative de 20 mm de mercure pendant une minute.

Le filtre est ensuite attaché sur une lame à l'aide d'une pince et on procède à la coloration de PAPANICOLAOU. C'est une coloration longue et délicate, mais qui donne une coloration rigoureuse du noyau et du cytoplasme permettant de saisir les détails cytologiques dans toute leur finesse.

Il faut disposer de 26 bacs de coloration numérotés et placés dans un ordre strict, toujours le même. Cependant, quelques modifications doivent ici être apportées :

- réduction du temps de coloration, évitant une surcoloration de la membrane filtre qui gênerait la lecture ;

- suppression du premier bac alcool-éther qui désagrègerait la membrane.

- 1er bac : alcool à 95° - éther à parties égales.
- 2me bac : alcool à 80° (10 à 12 passages).
- 3me bac : alcool à 70° (10 à 12 passages).
- 4me bac : alcool à 50° (10 à 12 passages).
- 5me bac : eau distillée (10 à 12 passages).

- 6me bac : hématoxyline (en moyenne 3 minutes).
- 7me bac : eau distillée (12 passages).
- 8me bac : solution d'acide chlorhydrique à 5 % (6 passages).
- 9me bac : eau courante.
- 10me bac : alcool à 50° (12 passages).
- 11me bac : alcool à 70° (12 passages).
- 12me bac : alcool à 80° (12 passages).
- 13me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 14me bac : OG 6 : solution orange alcoolique (une minute).
- 15me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 16me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 17me bac : EA 36 : solution alcoolique de vert lumière, brun de Bismarck, éosine (40 secondes).
- 18me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 19me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 20me bac : alcool à 95° (12 passages).
- 21me bac : alcool absolu (12 passages).
- 22me bac : alcool absolu et xylène à parties égales (12 passages).
- 23me bac : xylène (12 passages).
- 24me bac : xylène (12 passages).
- 25me bac : xylène (12 passages).
- 26me bac : xylène (12 passages).

Les passages successifs d'un bac à l'autre devront être faits très soigneusement, afin d'éviter les phénomènes de zone gênant la lecture.

- Le montage des lames suivra immédiatement les bains de xylène.

- III -

INTERPRETATION DES FROTTIS

Nous rappellerons très brièvement que le LCR sécrété en permanence par les plexus choroïdes s'écoule à partir des ventricules latéraux dans le troisième ventricule, puis par l'aqueduc de Sylvius dans le quatrième ventricule. Celui-ci communique avec les espaces sous-arachnoïdiens qui, en certains endroits, s'élargissent pour former les citernes dont la grande citerne est la plus accessible.

C'est un liquide eau de roche, dont les principaux constituants sont :

- chlorures : g % 7,20 - 7,60
- albumine : g % 0,05 pour le liquide ventriculaire
  0,15 - 0,40 pour le liquide lombaire
- glucose : g % 0,5 - 0,8
- calcium : mg o/oo 50 - 60

Nous insisterons beaucoup plus sur la cytologie normale du LCR.

Il contient environ :

- 0,5 - 2 éléments par mm3 dans le liquide lombaire,
- 0 - 1 " " " " ventriculaire,
- 5 - 10 " " " " péri-cérébral.

On notera que, chez l'enfant en bas âge, ces éléments

cellulaires sont plus nombreux, jusqu'à 30 éléments au-dessous d'un an.

Ce sont habituellement et essentiellement des lymphocytes. Cependant, d'autres éléments cellulaires peuvent être notés, sans que leur présence soit considérée comme pathologique.

Ainsi, les lames peuvent montrer :

- des hématies,
- des leucocytes,
- quelques cellules malpighiennes superficielles, provenant sans doute de la peau au moment du prélèvement,
- enfin des histiocytes.

KLINE (30) décrit, en outre, deux types cellulaires particuliers :

1- des cellules épendymaires, provenant de l'épithélium cubique ou cylindrique qui borde les parois ventriculaires. Ce sont des éléments à cytoplasme pauvre, basophile, à noyau excentrique.

2- des cellules méningées, provenant de la couche interne de la dure-mère. Ce sont des cellules de type mésothélial.

MARKS et MARRACK (39), utilisant la méthode de la centrifugation, distinguent trois types cellulaires (L, M, G) :

- Les lymphocytes (L), 10 à 30 % : petites cellules arrondies (10 µ) avec un noyau très coloré, présentant des amas de chromatine ; par contre, le cytoplasme est pâle, pouvant contenir des granulations azurophiles.

- Les cellules mononucléaires (M), 70 %, sont plus grandes (10 à 20 µ). Le noyau est moins gros et

moins coloré. Le cytoplasme est basophile, sans aucune granulation.

- Les grands monocytes (G), de grande taille (15 à 30 µ). Le noyau est polylobé et moins coloré. Pour ces auteurs, ce sont les éléments les plus difficiles à distinguer des éléments néoplasiques.

HUTTON (28), utilisant les filtres millipores, distingue 7 types de cellules normalement présentes :

- en plus des lymphocytes,
- des hématies et des monocytes, on retrouve
- des polynucléaires, des cellules mésothéliales, des macrophages et des cellules pavimenteuses.

Au cours de certains états pathologiques, la densité cellulaire du LCR va s'élever ; ainsi, par exemple, on le sait, il va y avoir une prédominance de polynucléaires dans tous les états infectieux à pyogènes, une prédominance de lymphocytes dans certains états inflammatoires méningés.

Dans les affections néoplasiques encéphaliques, il va y avoir non seulement une pléiocytose élevée, mais surtout des cellules atypiques dans leur taille et dans leur morphologie. Leur étude demande un examen attentif et minutieux.

Les critères cytologiques de malignité sont ici les mêmes que pour les cellules malignes d'autre origine :

- Ce sont en général de grandes cellules, souvent groupées en amas dont le diamètre est souvent supérieur à 20 à 25 µ, avec de grandes variétés de taille et de forme. Cette anisocytose est un caractère important pour le diagnostic.

- Le cytoplasme est toujours basophile, souvent

réduit à une mince couronne périnucléaire. Il est parfois irrégulier et granuleux.

- Mais les anomalies essentielles siègent au niveau du noyau :

. Son volume est augmenté, avec un rapport nucléoplasmique très élevé.

. Il est hyperchromique, la chromatine étant répartie très irrégulièrement en paquets.

. Il est irrégulier, boursouflé et polysegmenté.

. Le nucléole est gros, unique ou multiple.

. La membrane nucléaire est très épaissie.

. Enfin, on peut noter des mitoses, mais en fait assez rarement, et leur présence n'est pas un caractère essentiel pour le diagnostic.

Il est évident que chacun de ces critères, pris isolément, n'a pas de signification en soi. Il faut que plusieurs soient réunis pour dire "cellule néoplasique". Néanmoins, la présence d'un seul de ces critères doit être considérée comme très suspecte.

Par ailleurs, les cellules néoplasiques ne sont jamais isolées au sein d'un LCR normal ; celui-ci subit des modifications plus ou moins importantes :

- Il existe presque toujours une réaction cellulaire :

• lymphocytose d'importance variable,

• hématies (on sait qu'un liquide xanthochromique et même franchement hémorragique est toujours suspect de malignité).

- L'albumine est augmentée.

- Mais surtout, le glucose est à un taux toujours assez bas. Cette hypoglycorrachie serait un

signe de valeur d'envahissement néoplasique méningé, comme le rapportent divers auteurs, notamment :

Mc MENEMEY et CUMMINGS (45),

Mc CORMACK (40),

MARKS et MARRACK (39).

Elle est interprétée par certains comme une accélération du métabolisme du glucose , les cellules néoplasiques utilisant beaucoup de glucose. Cependant, il n'y a aucune relation entre le taux de glucose et le nombre d'éléments cellulaires néoplasiques présents. Pour Mc CORMACK, le fait même d'une hypoglycorrachie doit faire intensifier la recherche des cellules anormales.

Les causes d'erreurs sont de trois ordres.

1/- Il faut tout d'abord éliminer les erreurs dues à une technique défectueuse :

- mauvaise technique de prélèvement,
- examen fait sur trop peu de liquide.

2/- Mais les erreurs les plus importantes et les plus graves sont d'ordre cytologique :

. soit que l'on prenne des éléments cellulaires bénins pour des éléments néoplasiques ; il s'agit alors de "faux positifs" ;

. ou inversement, des éléments néoplasiques soient interprétés comme normaux "faux négatifs".

C'est avec les histiocytes que les erreurs sont les plus fréquentes (NAYLOR (50)). Ils peuvent, en effet, être assez grands, avec un noyau et un cytoplasme très colorés. Une lecture soigneuse permet de distinguer les contours du noyau et de constater ainsi que le rapport nucléoplasmique est bas, indiquant que ce sont des cellules bénignes. Ils peuvent, par ailleurs, se grouper en amas, mais ceci est considéré

comme un artéfact de centrifugation et de plus des cellules sont distinguées à la périphérie.

Les cellules épendymaires peuvent parfois soulever certaines difficultés :

. Elles sont de forme ovalaire, basophiles avec un noyau paracentral, un nucléole petit et de fines vacuoles.

. Mais en fait, elles sont souvent polymorphes et peuvent être facilement prises pour des éléments néoplasiques. Ainsi en est-il de certaines cellules au noyau allongé et très peu de cytoplasme qui sont des éléments épendymaires desquamés.

Les macrophages, les placards endothéliaux peuvent être difficilement identifiables.

Enfin, des cellules des plexus choroïdes ont parfois été prises pour un groupe de cellules adénocarcinomateuses.

3/- Les erreurs dues à la tumeur elle-même.

La propension à la desquamation cellulaire dépend de la cohésion de la tumeur. En fait, ce problème ne soulève guère de difficultés en ce qui concerne les métastases, car celles-ci desquament habituellement avec générosité. Mais il faut de plus que les cellules exfoliées atteignent les espaces sous-arachnoïdiens. Ceci sera d'autant plus probable que la tumeur sera étendue en nappe, en contact soit avec les enveloppes méningées, soit avec l'épendyme ventriculaire.

On comprendra donc le fait de certains résultats négatifs, en cas de tumeur cérébrale à distance des ventricules. Par contre, on conçoit aisément que, dans tous les processus néoplasiques méningés, le cytodiagnostic soit en règle positif.

Peut-on aller plus loin et distinguer :

- les cellules gliomateuses
- des cellules métastatiques d'origine épithéliale ?

Pour certains auteurs, Mc MENEMEY et CUMMINGS, MARKS et MARRACK, qui utilisent de préférence la coloration de ROMANOWSKY, il est très difficile de distinguer les cellules tumorales entre elles.

Pour d'autres, au contraire, et c'est le cas de NAYLOR, il est assez aisé de les différencier, tant par leur taille, leurs contours, que de leur cytoplasme et leur mode de groupement :

- Les premières sont petites, de limites floues, au cytoplasme peu abondant et toujours faiblement coloré.

- Les cellules métastatiques sont, par contre, plus grandes, parfois monstrueuses ; leurs limites sont précises, leur cytoplasme plus abondant, et elles ont une nette tendance à se grouper en petits amas.

- IV -

ANALYSE ET RESULTATS STATISTIQUES

Notre étude porte sur des prélèvements de liquide céphalo-rachidien provenant tous de malades du Service de Neuro-chirurgie du Professeur LE BEAU. Un certain nombre proviennent du Service de Neuro-chirurgie de l'Hôpital Lariboisière avant 1960 ; mais la quasi-totalité sont des malades du Service de Neuro-chirurgie de l'Hôpital de La Salpêtrière, de 1960 à 1966.

L'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien a été pratiquée chez plus de 500 malades porteurs d'affections neuro-chirurgicales diverses. Nous intéressant essentiellement aux métastases cérébro-méningées, nous n'avons retenu qu'une série d'une centaine de cas, éliminant :

- d'une part, les cas où trop peu de liquide fut prélevé, rendant l'examen ininterprétable ;
- d'autre part, tous les cas où une preuve anatomo-pathologique, tant opératoire que nécropsique, ne put être donnée.

Nous étudierons trois groupes distincts :

1- Les métastases des cancers broncho-pulmonaires ;

2- Les métastases d'origine diverse ;

3- Les métastases des cancers du sein.

Les groupes 1 et 3 ont pu être facilement séparés du groupe 2, en raison de leur fréquence particulière.

Les cyto-diagnostics ont été faits :

- soit sur le liquide lombaire prélevé par ponction lombaire (PL) ;
- soit sur le liquide ventriculaire prélevé par ponction ventriculaire (LV). Cette ponction est réalisée le plus souvent lors de l'intervention elle-même ou lors de la ventriculographie qui la précède ;
- soit sur le liquide kystique proche de la tumeur ;
- enfin, bien qu'il ne s'agisse pas exactement de cytologie du liquide céphalo-rachidien, citons l'étude cytologique pratiquée sur l'empreinte même de la tumeur.

Nous avons essayé de conserver la classification de PAPANICOLAOU pour les résultats, tout en sachant qu'elle présente certains désavantages, notamment son manque de souplesse. Il est, en effet, des formes intermédiaires ; on peut y remédier par la description des frottis.

Classe I : toutes les cellules présentes sont normales.

Classe II : altérations cellulaires tout à fait bénignes.

Classe III : certaines cellules présentent des altérations suspectes de malignité.

Classe IV : présence de cellules néoplasiques indiscutables.

Classe V : toutes les cellules trouvées sont néoplasiques.

Pour faciliter la lecture des résultats, nous les avons classés sous forme de tableaux donnant :

- la nature du liquide examiné (PL, LV ou liquide kystique) ;

- la classe du cyto-diagnostic (0 signifiant qu'aucune cellule ne fut retrouvée),
- le diagnostic anatomo-pathologique.

o
o o

1 - LE PREMIER GROUPE EST CELUI DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES (Tableau N° 1)

Il réunit 20 cas. Ici, les résultats sont assez homogènes, puisque, sur les 20 cas étudiés :

- seulement 3 cas de résultats "faussement négatifs":
  - N° 15 : métastase cérébelleuse.
  - N° 18 et 19 : aucune cellule ne put être décelée, malheureusement le cyto-diagnostic n'a pu être répété.
- 1 résultat vraiment négatif :
  - N° 17 : classe II dans le liquide lombaire, l'intervention n'a effectivement pas retrouvé de métastase.
- 16 résultats positifs :
  - 3 classe III (N° 9, 16 et 20) ;
  - 10 classe IV (N° 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13 et 17) ;
  - 3 classe V (N° 1, 8 et 14).

Ces 16 malades étaient effectivement porteurs d'une métastase encéphalique.

- 12 localisations hémisphériques, avec, pour deux cas, association à d'autres localisations :

N° 17 : métastases cérébelleuse et osseuse crânienne.

N° 16 : ici, deux examens de LV ont été faits à 15 jours d'intervalle ; le premier était négatif, mais le deuxième a montré une classe III. Ce malade n'a pu être opéré en raison de son décès rapide. L'autopsie révéla l'existence de nombreuses métastases : 2 hémisphériques, 2 cérébelleuses, 1 mésencéphalique.

N° 18 : deux métastases, une cérébrale, et une osseuse crânienne occipitale gauche.

- 2 localisations cérébelleuses : N° 8 et N° 12.

- 2 localisations méningées : N° 2 et N° 3.

Au total, dans ce premier groupe, nous pouvons établir que les résultats ont été concordants dans 85 % des cas.

OBSERVATION N° 1 (Cas N° 3 du Tableau I)

Madame C..., 45 ans, secrétaire, entre dans le Service le 11-1-1962, envoyée par un Service de Médecine, pour un tableau d'hypertension intra-crânienne.

Les premiers troubles remontent à Septembre 1961 :

- céphalées,
- vomissements,
- fatigue croissante,
- troubles de l'attention dans son travail.

Ces symptômes sont tout d'abord rapportés à une affection hépatique pour laquelle elle est traitée.

Mais, début Janvier, le tableau s'aggrave, les céphalées deviennent de plus en plus vives, l'obnubilation s'accroît ; la malade est alors hospitalisée.

T A B L E A U I
****

MÉTASTASES DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES (20 cas).

N°	Nature du liquide prélevé	Classe	Nature de la métastase
1	Liquide kystique	V	Métastase cérébrale
2	PL	IV	Métastase méningée
3	PL - LV	IV	Métastase méningée
4	LV	IV	Métastase cérébrale
5	Liquide kystique	IV	Métastase cérébrale
6	Liquide kystique	IV	Métastase cérébrale
7	PL	II	Pas de métastase
8	Liquide kystique LV PL	V II II	Métastase cérébelleuse
9	LV	III	Métastase cérébrale
10	LV	IV	Métastase cérébrale
11	LV	IV	Métastase cérébrale
12	LV PL PL LV	II IV III II, I	Métastase cérébelleuse
13	LV	IV	Métastase cérébrale
14	LV	V	Métastase cérébrale d'un épi. cylindrique
15	LV	V	Métastase cérébelleuse d'un carcinome

16	LV LV	I III	Métastases multiples
17	LV	IV	Métastases multiples (crânienne, cérébelleuse)
18	LV	O	Métastases cérébrale et crânienne
19	LV	O	Métastase cérébrale
20	PL	III	Métastase cérébrale

A son entrée :

- obnubilée, mais répond néanmoins aux questions,
- céphalées très importantes,
- aucun signe de localisation à l'examen neurologique, nuque douloureuse à la flexion, mais pas de raideur méningée;
- sur le plan général, elle est pâle et amaigrie.

Au fond d'oeil :

- papille droite pâle, mais à bords nets,
- papille gauche un peu congestive.

EEG :

- signes de souffrance maximum en regard des régions antérieures. Delta monomorphe bilatéral d'origine relativement profonde et médiane.

Radiographie des poumons, systématique :

- aspect micronodulaire des deux champs pulmonaires, avec prédominance droite.

Le diagnostic de tuberculose est évoqué et un bilan complet est demandé :

- Numération formule sanguine : normale.
- Vitesse de sédimentation : un peu accélérée.
- Ponction lombaire :
  - liquide citrin, où le culot est constitué par :
    des hématies plus ou moins détruites,
    des leucocytes,
  - albumine à 0,80,
  - glucose est à un taux normal,
  - pas de BK à l'examen direct, mais une culture sur Loewenstein est demandée.
- Lors de ce premier examen, le cyto-diagnostic n'a pas été pratiqué.

Ventriculographie (17-1-1962) :

Les ventricules sont dilatés, mais sans aucun déplacement. Image de méningite séreuse ou d'atrophie corticale ?

Le liquide ventriculaire est hémorragique et surtout on retrouve : des grandes cellules arrondies anormales, au noyau volumineux et granuleux très hyperchromique. Ces cellules sont typiques de malignité : classe IV.

Le résultat du cyto-diagnostic est donc en faveur d'un processus mitotique.

Un nouveau cliché pulmonaire se montre identique au précédent : micronodules des deux champs pulmonaires sans aucun signe évolutif.

L'examen complet de la malade est repris : il ne permet pas de découvrir un cancer en évolution.

Laparoscopie : foie normal, pas de cancer digestif.

Frottis vaginaux : classe III (à la limite de la malignité).

L'examen neurologique ne montre toujours pas de signe de localisation ; l'état de la malade reste stationnaire : elle est obnubilée et céphalalgique.

Nouvel EEG : confirmation de la souffrance des formations médianes et profondes.

On redemande un cyto-diagnostic, mais cette fois sur le liquide lombaire : l'aspect est identique au liquide ventriculaire : présence de grandes cellules anormales et monstrueuses, au noyau volumineux et hyperchromique avec de nombreuses mitoses : classe IV.

Le diagnostic de processus mitotique semble donc se confirmer.

Les clichés pulmonaires successifs restent inchangés, toujours sans signe d'évolutivité.

Cliniquement, la malade s'aggrave : elle est de plus en plus obnubilée ; une aphasie et une hyperréflectivité droite apparaissent.

En Mars 1962, devant ces signes de localisation: gammaencéphalogramme, artériographie carotidienne gauche sont faits ; ces deux examens sont strictement normaux.

Une réinsufflation des ventricules confirme la dilatation sans déplacement.

L'EEG montre une aggravation des signes de souffrance cérébrale diffuse sans latéralisation.

Un nouvel examen du liquide ventriculaire est fait en Avril 1962 : le liquide est légèrement hémorragique. On retrouve les cellules monstrueuses à noyau volumineux et hyperchromique. Elles sont très nombreuses, avec des prolongements anarchiques. Des lambeaux tissulaires sont également retrouvés : classe IV.

L'état de la malade s'aggrave de plus en plus. Elle est alimentée par sonde et perfusions. L'examen neurologique ne retrouve pas de signe de localisation. Les troubles de la conscience s'accentuent, des escharres apparaissent.

En Juin 1962, la malade meurt dans un état cachectique très avancé.

L'autopsie révèle une dissémination cancéreuse étendue aux méninges, des métastases multiples : pulmonaires, pleurales et cérébrales.

o o

OBSERVATION N° 2 (Cas N° 12 du Tableau II)

Monsieur O..., 58 ans, entre dans le Service le 4-4-1964,

Le 9 Juillet 1963, il a subi une pneumonectomie gauche pour cancer du poumon (épithélioma à petites cellules), intervention suivie de cobaltothérapie.

Depuis le début de l'année 1964, sont apparues:

- une modification de la voix,
- une démarche ébrieuse.

L'examen à l'entrée retrouve un syndrome cérébelleux gauche avec :

- dysmétrie,
- adiadococinésie,
- incoordination motrice,
- tremblement.

L'EEG ne montre aucun signe de souffrance hémisphérique localisée.

Une ventriculographie est faite le jour même : le IVe ventricule n'est pas visible ; les clichés sont en faveur d'une tumeur de la fosse postérieure. Le liquide ventriculaire est clair ; le cyto-diagnostic est négatif. Il n'y a que quelques lymphocytes et histiocytes sans aucun élément suspect.

L'intervention trouve une tumeur molle, très hémorragique, à la face postérieure du lobe cérébel-

leux gauche. L'examen histologique confirme qu'il s'agit de métastase d'épithélioma indifférencié à petites cellules avec de nombreuses mitoses.

Le lendemain, le malade va bien ; la conscience est normale.

Le 8 Avril 1964, il se plaint de céphalées et présente un syndrome confusionnel. Trois ponctions lombaires successives sont pratiquées :

- Le 11 Avril 1964 : Le liquide est hémorragique, avec un culot riche en éléments : polynucléaires altérés, hématies, leucocytes, et surtout on note la présence d'éléments anormaux, indifférenciés, hyperchromiques et irréguliers, groupés en amas : classe IV.

- Le 16 Avril 1964 : Le liquide est moins hémorragique. On retrouve des cellules isolées volumineuses à gros noyau hyperchromique, très suspectes de malignité (mais ces éléments sont différents des précédents) : classe III.

- Le 22 Avril 1964 : Le liquide est clair ; le culot est constitué de polys, de lymphocytes, de cellules endothéliales altérées, mais il n'y a pas de cellule suspecte : classe II.

Le malade continue à aller bien quand, brusquement, le 25 Mai, il fait une crise comitiale généralisée. L'EEG est en faveur d'une lésion bas située et médiane.

Le 27 Avril : état de mal bravais-jacksonnien gauche, suivi d'une hémiparésie gauche.

La réinsufflation montre une déviation ventriculaire vers la gauche.

Le liquide ventriculaire est hémorragique, avec au culot des hématies, des histiocytes, des polys, un groupe de cellules endothéliales altérées, mais pas de cellule suspecte : classe II.

L'intervention trouve un hématome sous-dural ancien pariétal droit (On retrouve d'ailleurs, dans les antécédents, la notion d'un petit traumatisme crânien un an auparavant).

Le lendemain, le malade est en bon état. L'amélioration est ensuite progressive. Les signes déficitaires disparaissent. Le malade sort du Service le 15 Mai 1964, avec un traitement anticomitial.

Le 29 Mai, il revient à la consultation :

- L'état général est bon.
- Mais il se plaint d'une petite gêne respiratoire et présente une démarche très ébrieuse.
- L'EEG est amélioré, mais demeure anormal ; lenteur de l'activité fondamentale avec absence de réactivité et persistance de signes de souffrance épileptogène postérieure gauche.

Le 1er Juin, il est de nouveau hospitalisé dans le Service, dans un tableau d'hypertension intra-crânienne.

La réinsufflation immédiatement pratiquée montre :

- une dilatation ventriculaire,
- une déviation du IVe ventricule vers la droite ;
- le liquide ventriculaire est clair ; il n'y a que quelques lymphocytes au culot : classe I.

Le malade est réopéré le même jour : récidive de métastase à la partie moyenne de la face supérieure du cervelet.

Les suites opératoires sont alors très troublées:

- confusion,
- gros encombrement pulmonaire, nécessitant une trachéotomie,
- la radio pulmonaire montre une importante opacité de la base droite,
- les troubles cérébelleux statiques et cinétiques s'aggravent.

Début Juillet, apparaît une hémianopsie latérale homonyme gauche.

Deux EEG successifs ne montrent pas d'aggravation des signes électriques.

Une ponction lombaire du 15 Juillet ramène un liquide légèrement hémorragique avec au culot des polynucléaires, des lymphocytes, des cellules exothéliales, un groupe de cellules indifférenciées altérées mais ne paraissant pas néoplasiques : classe II.

Le 16 Juillet, le malade est très mal : le coma est profond, l'encombrement pulmonaire est important. Une nouvelle réinsufflation ne montre pas de récidive de la tumeur. Le cyto-diagnostic est négatif : classe II.

Le 18 Juillet, poussée tensionnelle et arrêt cardiaque ; le malade meurt dans la soirée.

o o

Si nous avons choisi ces deux observations, c'est qu'elles nous ont paru illustrer :

- d'une part, l'intérêt du cyto-diagnostic comme moyen de dépistage,
- et, d'autre part, les difficultés qu'il peut présenter quant à l'interprétation de ses données.

= Dans le premier cas, celui de Mme C..., pratiqué systématiquement simultanément aux autres examens de routine, il permit seul d'orienter le diagnostic vers un processus mitotique. Cette malade, qui présentait :

- un syndrome méningé discret avec des troubles de la conscience,
- et une miliaire pulmonaire bilatérale,

avait été considérée tout d'abord comme une tuberculeuse et mise à un traitement antituberculeux d'épreuve. La classe IV du cyto-diagnostic permit de redres-

ser le diagnostic.

= Au contraire, dans le deuxième cas, le diagnostic de métastase encéphalique ne présentait aucune difficulté. La recherche des cellules cancéreuses a été pratiquée comme examen d'appoint :

- Cette première recherche, on l'a vu, faite sur le liquide ventriculaire, est négative malgré la présence d'une métastase retrouvée à l'intervention.

- Puis, à deux reprises, la recherche est faite sur le liquide lombaire. Là, contrairement au résultat précédent, la réponse est positive (classes IV et III). Mais une nouvelle recherche sur le liquide ventriculaire, répétée deux fois, est négative.

Comment expliquer l'apparente contradiction entre ces deux résultats :

- positivité dans le liquide lombaire,
- négativité dans le liquide ventriculaire ?

Peut-être le siège de la métastase est-il en cause. Il s'agissait, en effet, d'une métastase de siège cérébelleux.

o
o o

2 - LE DEUXIEME GROUPE REUNIT UN ENSEMBLE DE 40 CAS DE TUMEURS METASTATIQUES D'ORIGINES DIVERSES,

les cancers les plus fréquents étant :

- les cancers digestifs,
- les cancers d'origine génitale (utérus surtout),
- les cancers du rein.

Ici, les résultats sont moins homogènes que dans le premier groupe.

Nous obtenons :

- 10 faux négatifs :

Ces 10 malades étaient effectivement porteurs d'une métastase encéphalique vérifiée histologiquement.

Mais dans 5 cas, le cancer primitif n'a pu être retrouvé :

. N° 15 : L'intervention trouve une métastase cérébelleuse qui, à l'anatomo-pathologie, se révèle être une métastase d'épithélioma glandulaire. Tous les examens mis en oeuvre pour le rechercher restèrent négatifs. Le malade est mort, mais la vérification anatomique n'a pu être faite.

. N° 20, 29, 36, 39 : Il s'agissait ici, pour ces 4 cas, d'une métastase cérébrale hémisphérique. Trois de ces malades décédèrent. L'autopsie pratiquée n'a pu retrouver le cancer primitif responsable.

Les 5 cas restants :

. N° 36 et 37 : métastases de réticulose maligne.

. N° 22 : métastase d'un cancer de l'oesophage.

. N° 23 : métastase d'un cancer du colon sigmoïde.

. N° 14 : métastase d'un chorio-épithéliome. Le cyto-diagnostic a été fait sur le liquide kystique, donc en contact très proche de la tumeur. Malgré ce fait, il est resté négatif. Il faut signaler, à ce propos, que les frottis vaginaux pratiqués dans les chorio-épithéliomes restent fréquemment négatifs.

- 2 faux positifs :

. N° 6 : Femme de 68 ans qui avait été opérée, un

an auparavant d'un cancer thyroïdien. Elle présente, à son entrée dans le Service :
- un syndrome méningé,
- une paraparésie des membres inférieurs ;
on retrouve une métastase osseuse rachidienne dorsale basse et une petite métastase extra-durale au même niveau.

• N° 32 : Ici, le malade avait été opéré d'un cancer digestif. Le diagnostic de néoformation intra-cérébrale avait été porté sur l'existence :
- d'un syndrome neurologique focalisé,
- d'un foyer électrique bien limité.
L'artériographie carotidienne était également en faveur d'une tumeur cérébrale et plus particulièrement d'une métastase. L'intervention cependant ne retrouve pas de tumeur. Le malade meurt dans les suites opératoires, mais la vérification anatomique n'a pu être faite.

- 6 résultats vraiment négatifs :

Il s'agissait ici de malades qui présentaient tous un cancer évolutif au-dessus de toute ressource thérapeutique, mais cancers très douloureux, et ces malades avaient été adressés en neuro-chirurgie pour une intervention antalgique (radicotomie, psychochirurgie ...).

Ces 6 malades ne présentaient , par ailleurs, aucun syndrome neurologique en foyer évoquant une néoformation intra-crânienne, mais des signes diffus en rapport avec des troubles compressifs radiculaires pour la plupart.

Le cyto-diagnostic a été fait systématiquement. Il se révéla négatif dans les 6 cas étudiés.

- Cinq de ces malades présentaient une métastase osseuse :

• N° 2 : Métastase vertébrale d'un cancer du rectum.

T A B L E A U II

MÉTASTASES D'ORIGINE DIVERSE (40 cas).

N°	Nature du liquide prélevé	Classe	Nature de la métastase
1	LV	O II IV	Métastase cérébrale d'hypernéphrome
2	PL	O	Métastase vertébrale d'un cancer du rectum
3	Liquide kystique	III	Dégénérescence d'un Recklinghausen
4	PL LV	III III	Métastase cérébelleuse d'un cancer thyroïdien
5	LV	IV	Métastase d'un cancer thyroïdien
6	PL	III	Métastase extra-médullaire rachidienne d'un épi. thyroïdien, pas de métastase.
7	Liquide kystique	IV	Métastase cérébrale d'un cancer de l'utérus
8	PL	O	Métastase osseuse rachidienne d'un cancer de l'utérus
9	PL	O	Métastase osseuse du maxillaire inf. d'un cancer de l'utérus
10	LV	III	Métastase cérébrale d'un cancer de l'utérus

11	Liquide kystique	IV	Métastase cérébrale d'un carcinome utérin
12	LV	IV	Métastase d'un cancer de l'utérus
13	LV	V	Cylindrome ethmoïdal
14	Liquide kystique	II	Métastase d'un chorio-épithélioma
15	LV	II	Métastase cérébelleuse Cancer originel non retrouvé
16	LV	V	Métastase cérébrale d'un cancer de prostate
17	PL	II	Lymphosarcome de l'amygdale, radionécrose de la moelle cervicale, pas de métastase cérébrale
18	PL	IV	Métastase d'un épithélioma des cordes vocales
19	LVg LVd	II IV	Métastase d'un épithélioma indifférencié, cancer primitif non retrouvé
20	LV	0	Métastase cérébrale d'un épithélioma indifférencié, cancer primitif non retrouvé
21	PL LV	IV IV	Métastase cérébrale d'épithélioma, cancer primitif non retrouvé
22	PL	0	Métastase cérébrale d'un néo de l'oesophage

23	LV	II	Métastase d'un cancer du colon sigmoïde
24	LV	IV	Métastase cérébrale d'un mélanosarcome
25	LV	V	Métastase cérébrale d'un réticulosarcome
26	PL	II	Métastase cérébrale d'une réticulose maligne
27	LV	III	Métastase cérébrale d'un rhabdomyosarcome
28	LV PL	V V	Méningite sarcomateuse (probablement d'origine digestive)
29	LV	I	Métastase cérébrale d'un épithélioma à cellules claires (cancer primitif non retrouvé)
30	LV	V	Métastase cérébrale ayant détruit l'os ; épithélioma mucipare d'origine digestive
31	LV	III	Métastase cérébrale d'un épithélioma à cellules anaplasiques d'origine pancréatique
32	LV	IV	Image très suspecte de métastase sur l'angiographie cérébrale, pas de tumeur à l'intervention ; malade décédé ; la vérification anatomique n'a pu être faite.

33	LV	I	Carcinose du petit bassin d'origine utérine ; métastase osseuse crânienne ; pas de métastase cérébrale ; psychochirurgie pour douleur.
34	LV	II	Métastase osseuse crânienne et métastase du cuir chevelu d'un cancer du rein
35	LV	III	Métastase cérébrale d'un cancer du rein
36	LV	I	Métastase cérébrale d'un carcinome épidermoïde ; cancer primitif non retrouvé
37	LV	II	Métastase cérébrale d'une réticulose maligne
38	Empreinte tumorale	IV	Tumeur maligne de la base du crâne ayant envahi le cortex cérébral
39	LV	I	Métastase cérébrale d'un épithélioma malpighien
40	LV	IV	Métastase cérébrale d'un carcinome d'origine digestive

. N° 8 et 9 : Métastase d'un cancer de l'utérus : rachidienne pour le premier, crânienne pour le deuxième.

. N° 33 : Carcinose du petit bassin ; douleurs extrêmement violentes, pour lesquelles une psychochirurgie fut tentée. De nombreuses métastases siégeaient sur la colonne vertébrale et une métastase crânienne.

. N° 34 : Ce malade avait présenté tout d'abord une petite tumeur du cuir chevelu. L'histologie de celle-ci montre qu'il s'agit d'une métastase d'hypernéphrome. Deux mois après, il est opéré d'une néphrectomie gauche pour un carcinome à cellules claires. Six mois après, on découvre une métastase osseuse crânienne.

L'autopsie de ces 6 malades a pu être faite. Elle permit de vérifier qu'il n'existait pas de métastase cérébrale dans aucun des cas.

- 22 cas vraiment positifs, avec :

6 classe III,
2 classe IV,
5 classe V.

Dans la majorité des cas, la métastase est cérébrale et hémisphérique.

Au total, les résultats sont concordants dans 70 % des cas.

Une remarque doit être faite en ce qui concerne les deux résultats "faux positifs" (N° 6 et N° 32) ; nous les avons considérés comme tels, cependant :

- Dans le premier cas, s'il n'existait pas de tumeur encéphalique proprement dite, il existait une métastase médullaire extra-durale.

- Dans le deuxième, bien que la preuve formel-

le anatomique de la tumeur ne put être donnée. de fortes présomptions sont en sa faveur.

On pourrait donc considérer ces deux cas, en fait, comme des résultats "positifs".

Les considérant ainsi, les résultats sont concordants dans 75 % des cas.

o o

OBSERVATION N° 1 (Cas N° 28 du Tableau II)

Monsieur R..., 41 ans, entre dans le Service en Décembre 1962, pour un syndrome d'hypertension intra-crânienne installé en quelques jours :

- céphalées vives, d'abord intermittentes, puis continues,
- nausées et vomissements,
- oedème papillaire bilatéral au F.O.,
- à l'EEG : ondes lentes suspectes occipitales sur un fond dissymétrique irritatif.

Le malade, tout d'abord hospitalisé dans un Service de médecine, est adressé en neuro-chirurgie.

L'interrogatoire retrouve dans les antécédents une intervention chirurgicale abdominale, 4 ans auparavant.

A son entrée dans le Service :

- le malade est conscient ; les céphalées sont très vives.
- A l'examen : nuque raide et douloureuse, réflexes ostéo-tendineux vifs, mais symétriques, pas de déficit moteur ni sensitif, Babinski bilatéral.
- F.O. : stase papillaire bilatérale.

- EEG : perturbation diffuse de l'activité de base qui est rapide et labile, avec de brèves décharges de type irritatif.

- Les radios du crâne ne montrent aucune anomalie.

Ventriculographie, le 24-12-1962 : Ventricules en place et de taille normale. Le liquide ventriculaire est hémorragique. Au culot : nombreuses hématies et leucocytes non altérés.

Le cyto-diagnostic n'a pas été pratiqué, lors de ce premier examen.

Le 26 Décembre, aggravation des signes méningés, apparition d'une paralysie du III gauche et du IV gauche, persistance de la stase papillaire bilatérale.

Le 27 Décembre, ponction ventriculaire : liquide très hémorragique.

Cyto-diagnostic très positif : histiocytes, lymphocytes, et surtout un groupe de cellules peu différenciées, volumineuses, au noyau monstrueux et hyperchromique : classe V.

Reprenant les antécédents, une enquête est faite auprès du chirurgien qui a opéré Mr. R.. en 1958 : volvulus sur bride ; l'examen histologique de l'anse extirpée avait conclu à une anse saine sans aucun signe de malignité.

L'état clinique continue à s'aggraver, des troubles de conscience apparaissent.

Le 28 Décembre :

EEG : aggravation de la souffrance cérébrale avec une discrète prépondérance droite postérieure basse.

L'artériographie carotidienne droite est normale.

Le 2 Janvier 1963 : ponction lombaire : liquide sanglant.

Cyto-diagnostic : cellules très atypiques néoplasiques isolées ou en placards, au noyau monstrueux et hyperchromique, avec de nombreuses mitoses. Classe V.

Le malade ne s'alimente plus ; l'intolérance alimentaire est absolue. Des hémorragies rectales de sang rouge surviennent, obligeant à transfuser. L'état du malade ne permet pas de faire une enquête digestive approfondie.

Le 10 Janvier 1963, décès du malade.

Le 11 Janvier 1963, vérification anatomique :

L'autopsie générale est négative : les anses intestinales sont hémorragiques, mais on ne découvre pas de processus tumoral.

Le cerveau a un aspect de méningite chronique.

Les coupes révèlent une méningite carcinomateuse étendue : "Cellules arrondies à noyau ovalaire fortement colorable, refoulé à la périphérie. Ces cellules tumorales sont entassées, contournées dans l'espace arachnoïdien".

Atteinte de la moelle cervicale et des méninges du cortex du bulbe et du cervelet.

o o

OBSERVATION N° 2 (Cas N° 1 du Tableau II)

Monsieur B..., 57 ans, entre dans le Service le 29 Décembre 1961.

Les premiers troubles sont apparus en Juillet 1961 : perte de la vision du champ visuel gauche ; Mr. B.. a un accident de voiture sans gravité, dans le courant du mois de Juillet ; il n'avait pas vu la voiture qui venait de la gauche.

Progressivement, apparaissent :

- une difficulté et un déséquilibre à la marche,
- des céphalées de plus en plus vives.

A son entrée dans le Service, on trouve :

- une hémiparésie gauche,
- des troubles de la sensibilité profonde à gauche,
- un syndrome cérébelleux gauche,
- une hémianopsie latérale homonyme gauche,
- une stase papillaire bilatérale.

EEG : grosses perturbations, siégeant dans la moitié postérieure de l'hémisphère droit.

Le 4 Décembre 1961 : artériographie carotidienne droite : la sylvienne est soulevée en haut et en avant.

Le 5 Décembre 1961 : intervention :
Tumeur du pôle occipital droit qui est enlevée complètement.
La ponction ventriculaire per-opératoire ramène un liquide clair sans aucune cellule au culot (classe 0).

Examen histologique : Tumeur faite de cellules de grandes dimensions, au protoplasme clair, avec un noyau petit et latéral. En quelques points, les cellules sont plus petites et plus denses et plus éosinophiles. Les premières se disposent en cordons ou en lobules, tandis que les deuxièmes ébauchent par endroits des structures canaliculaires.
Aspect caractéristique d'un hypernéphrome.

Les suites opératoires sont très bonnes :

- la conscience est normale ;
- l'oedème papillaire régresse ;
- l'hémianopsie persiste ; cependant, elle s'atténue, gênant de moins en moins le malade ;
- les déficits moteur et sensitif disparaissent.

Monsieur B... sort du Service le 23 Décembre 1961.

Envoyé en urologie pour un bilan rénal, il est opéré en Février 1962 : néphrectomie droite pour un hypernéphrome.

Il est ensuite suivi régulièrement, tant sur le plan neurologique que sur le plan rénal. A une consultation, en Janvier 1963, on note :

- état général satisfaisant ;
- TA un peu élevée, à 18 ;
- F.O. : stade I ;
- Urée à 0,47 g ;
- L'urographie intra-veineuse montre un rein gauche hypertrophié (hypertrophie compensatrice) ;
- L'examen neurologique est normal.

En Novembre 1963, il est opéré d'un adénome prostatique bénin.

En Août 1965, des troubles neurologiques apparaissent de nouveau :

- troubles de la marche,
- hémiparésie droite,
- bradypsychie.

Le gamma-encéphalogramme met en évidence un foyer d'hyperactivité fronto-pariétale gauche, mal limité, à la 24me heure.

EEG : signes de souffrance frontale gauche.

Le 7 Septembre 1965, intervention :

Tumeur frontale gauche.

Ponction ventriculaire : ramène, comme dans le cas précédent, un liquide clair sans cellule au culot.

Examen histologique : Métastase avec prolifération papillaire et cordonnale ; volumineuses cellules claires entièrement vacuolées au noyau central ou excentré, de forme irrégulière, souvent nucléolé ; les cellules s'ordonnent en petits groupes noyés dans une substance amorphe.

Aspect identique à la première tumeur : hypernéphrome.

Les suites opératoires sont bonnes et le malade sort le 18 Septembre 1965.

Le 20 Janvier 1966, réapparaissent :

- une baisse de l'acuité visuelle,
- des troubles de mémoire,
- des céphalées.

Le malade est réhospitalisé.

A l'examen : Hémiparésie droite,
Hémianopsie latérale homonyme droite.

Gamma-encéphalogramme : hyperfixation occipitale gauche ; hyperfixation frontale gauche, plus diffuse.

Ponction ventriculaire du 24 Janvier 1966 : Liquide légèrement hémorragique, avec au culot : de nombreux groupes de cellules présentant des anomalies de malignité : noyaux très irréguliers et hyperchromiques, classe IV.

Le 24 Janvier 1966 : ablation de la tumeur occipitale gauche.

Le 5 Février 1966, ablation de la tumeur frontale gauche.

Examen histologique des deux pièces opératoires: Métastases d'épithélioma à cellules claires, identiques aux précédentes ; cependant, les cellules sont beaucoup plus irrégulières et anarchiques.

Les suites opératoires sont, cette fois, assez perturbées :

- le malade est très confus, subcomateux ;
- le déficit moteur persiste ;
- des troubles végétatifs et un encombrement pulmo-

naire apparaissent ;
- l'urée est à 0,65 g ; la glycémie à 1,17 g.

Le 3 Mars 1966, on note à l'EEG : une aggravation et une accentuation des signes de souffrance cérébrale gauche.

Réintervention immédiate : récidive de la métastase frontale gauche.
La ponction ventriculaire ramène un liquide hémorragique avec de nombreux groupes de cellules présentant un protoplasme spumeux et des noyaux irréguliers : classe II.

Les suites opératoires sont très troublées :

- le malade est inconscient ;
- il est très encombré, la TA est basse.

Décès le 5 Mars 1966.

o o

La première de ces deux observations peut être rapprochée de celle de Mme C... (Cas N° 3 du groupe précédent). Le cyto-diagnostic a été, là aussi, un examen essentiel du bilan paraclinique. Sa forte positivité, à la fois dans le liquide lombaire et le liquide ventriculaire, permettait d'établir, avec une certitude presque absolue, l'existence d'un processus mitotique en évolution. Dans les deux cas, il s'agissait d'une méningite carcinomateuse. Dans le cas de Mr. R..., il n'a pas été possible d'affirmer son caractère primitif ou secondaire. Cependant, l'aspect des cellules, le fait aussi que la méningite carcinomateuse primitive soit très rare et, considérant les antécédents du malade, son caractère secondaire (à une lésion digestive) semble probable.

Quant à l'observation de Mr. B..., elle nous a paru intéressante à détailler pour plusieurs raisons:

- C'est, d'une part, un exemple de tumeur métastatique encéphalique en apparence primitive, puisque c'est le type histologique de la tumeur cérébrale qui a permis la découverte de la tumeur rénale responsable, alors que le malade ne présentait aucun signe rénal.

- D'autre part, et ceci concerne notre étude plus précisément, le cyto-diagnostic semble avoir eu ici un rapport assez étroit avec l'évolution de la tumeur cérébrale elle-même, soulignant peut-être son intérêt pronostique.

En effet, Mr. B... a présenté successivement 4 métastases (toutes les quatre hémisphériques) :

- la première, occipitale droite, en 1961 ;

- la deuxième, frontale gauche, 4 ans après ;

- puis, en 1966, tumeur occipitale droite et récidive de la tumeur frontale gauche.

Aussi bien lors de la première intervention que lors de la deuxième, le cyto-diagnostic pratiqué dans le liquide ventriculaire était resté négatif. Dans les deux cas, il s'agissait d'une métastase d'un type histologique identique et les comptes rendus anatomo-pathologiques sont superposables : "Métastase d'épithélioma à cellules claires : hypernéphrome".

Or, on sait que, dans certains cas, l'évolution de telles métastases revêt un caractère bénin. On souligne d'ailleurs l'intervalle de 4 ans qui sépare l'apparition de la deuxième métastase par rapport à la première.

Par contre, lors des interventions de 1966 : métastases occipitale gauche et frontale gauche, le cyto-diagnostic était positif : classe IV ; or, cette fois :

- l'intervalle d'apparition de la troisième métastase est nettement plus court (5 mois) ;

- l'état du malade est beaucoup plus grave et

les suites opératoires plus perturbées ;

- surtout si l'examen histologique conclut également à une métastase d'hypernéphrome, les cellules ont des caractères de malignité beaucoup plus accentués (cellules plus volumineuses, plus irrégulières et anarchiques).

o
o o

3 - LE TROISIÈME GROUPE, ENFIN, EST CELUI DES METASTASES DES CANCERS DU SEIN (38 CAS).

Toutes les malades concernées étaient des malades qui avaient été opérées antérieurement d'un cancer du sein (soit des années auparavant, soit dans les antécédents très proches). On peut les séparer en deux groupes distincts quant à l'interprétation des cyto-diagnostics. Ceux-ci, en effet, ont été faits :

- d'une part, chez celles qui présentaient effectivement des signes neurologiques évocateurs d'une métastase ;

- d'autre part, chez celles où a été réalisée :
  . soit une hypophysectomie,
  . soit une section de la tige pituitaire,

pour tenter d'enrayer l'évolution du processus cancéreux. Beaucoup de ces malades ne présentaient pas de signe neurologique, et chez certaines d'entre elles la métastase cérébrale fut une découverte opératoire.

Les résultats ont été les suivants :

- 3 faux négatifs :
  . N° 10 (classe II) : métastase cérébelleuse.
  . N° 22 (classe II) : métastase cérébelleuse.
  . N° 27 (classe I) : métastase cérébrale.

- 5 faux positifs :
  . N° 20 (classe IV) : métastase osseuse crânienne.
  . N° 24 (classe IV) : aucune métastase.

. N° 26 (classe IV) : aucune métastase.
Cette malade avait été opérée d'un cancer du sein, 4 ans auparavant. Arrivée en neuro-chirurgie après un petit traumatisme crânien, le cyto-diagnostic avait été pratiqué systématiquement. L'intervention ne retrouva qu'un hématome sous-dural.

. N° 31 (classe IV) et enfin N° 37 (classe IV) : métastases osseuses rachidiennes.

- 11 vraiment négatifs.

- 17 vraiment positifs.

- Enfin, dans deux cas (N° 1 et 19), la vérification anatomique n'a pu être faite. Il s'agit de deux malades chez lesquelles a été pratiquée une section de la tige pituitaire. Elles ne présentaient aucun signe neurologique. Toutes les deux sont mortes dans les suites opératoires, mais l'autopsie n'a pu être obtenue.

Les résultats sont concordants dans 74 % des cas.

Une remarque du même ordre que pour le groupe précédent peut être faite ici, à propos des résultats "faux positifs". Dans 3 de ces cas (N° 20, 31, 37), il existait une métastase osseuse, soit crânienne, soit rachidienne. Ce ne sont pas de réels "faux positifs" : dans ces conditions, les résultats sont concordants dans 80 %.

o o

OBSERVATION N° 1 (Cas N° 3 du Tableau III)

Madame B..., 46 ans.

En Décembre 1954, ablation du sein gauche pour cancer.

T A B L E A U III

METASTASE DES CANCERS DU SEIN (38 cas).

N°	Nature du liquide prélevé	Classe	Nature de la métastase
1	LV	IV	Pas de vérification anatomique
2	LV	III	Métastase cérébrale
3	LV	I III	Métastase cérébrale
4	LV	IV	Métastase dure-mérienne
5	LV	IV	Métastase hypophysaire
6	LV	V	Métastase cérébrale
7	LV	IV	Métastase cérébrale
8	LV	IV	Métastase dure-mérienne
9	LV	IV	Métastase cérébrale
10	LV	II	Plusieurs métastases cérébelleuses
11	LV	III	Métastase cérébrale
12	LV	V	Métastase cérébelleuse
13	LV	I	Pas de métastase
14	LV	II	Pas de métastase
15	LV	I	Pas de métastase
16	LV	II	Pas de métastase

17	LV	II	Pas de métastase
18	LV	II	Pas de métastase
19	LV	IV	Pas de vérification anatomique
20	LV	IV	Métastase osseuse crânienne
21	LV	IV	Métastase cérébelleuse
22	LV	II	Métastase cérébelleuse
23	LV	IV	Métastase cérébrale
24	LV	IV	Pas de métastase
25	LV	IV	Métastase cérébrale
26	LV	IV	Pas de métastase ; traumatisme crânien ; hématome sous-dural.
27	LV	I	Métastase cérébrale
28	PL LV Liquide kystique	I I IV	Métastase cérébrale
29	LV	I	Pas de métastase cérébrale
30	LV	II	Pas de métastase cérébrale, métastase extradurale médullaire
31	LV	IV	Pas de métastase cérébrale, métastase osseuse rachidienne
32	PL	III	Métastases cérébrale et osseuse

33	PL LV	III II	Métastase cérébrale
34	LV	IV	Métastase cérébrale paraventriculaire gauche
35	LV	II	Pas de métastase cérébrale
36	LV	II	Pas de métastase cérébrale
37	LV	IV	Pas de métastase cérébrale, métastase osseuse paravertébrale
38	LV	II	Pas de métastase cérébrale

Décembre 1958, apparition des premières métastases : adénopathies, métastases pulmonaires et médiastinales avec compression récurrentielle.

Janvier 1959, la malade est hospitalisée en neuro-chirurgie.

- Etat général très mauvais ; la malade est pâle et amaigrie.

- Elle présente :

  • une ascite ;
  • une tumeur adhérente du sein droit ;
  • les douleurs thoraciques sont très vives et la radio des poumons montre un élargissement du médiastin et des images d'adénopathies.

- La ponction d'ascite ramène un liquide citrin, sans cellule anormale.

- A la laparoscopie : masse sous-ombilicale végétante, probablement néoplasique, semblant faire corps avec le fond utérin ; métastases ovariennes bilatérales.

18 Mars 1959, section de la tige pituitaire.

Ponction ventriculaire : liquide clair ; pas de cellule anormale, classe I.

Dans les suites opératoires : anosmie, polyurie, et polydipsie (rapidement contrôlées par la post-hypophyse) ; récidive rapide de l'ascite : ponction de 4 litres ramène un liquide hémorragique avec, au culot : hématies, polys altérés, cellules endothéliales, mais pas de cellule anormale.

Juin 1959, ovariectomie bilatérale ; l'utérus est conservé.

Août 1959, constipation opiniâtre.

Au lavement baryté : image de compression sigmoïdienne.

Exploration chirurgicale : métastase colique inextirpable.

Septembre 1959, la malade va bien et peut sortir du Service, avec un traitement hormonal substitutif.

Novembre 1959 : crise bravais-jacksonnienne gauche ; la malade est de nouveau hospitalisée :
- hypertension intra-crânienne,
- hémiparésie gauche.

A la ventriculographie : image de tumeur frontale droite ; le liquide ventriculaire est jaune avec, au culot, un groupe de cellules en syncitium dont les noyaux sont déformés et irréguliers : cellules glandulaires claires néoplasiques : classe III.

Intervention : tumeur paraventriculaire droite frontale (métastase d'épithélioma anaplasique).

Les suites opératoires sont très perturbées ; le coma est profond, l'encombrement respiratoire nécessite une trachéotomie.

Décembre 1959, décès.

A l'autopsie :
- Cerveau : métastase sylvienne gauche.
- Thorax : métastases médiastinales.
- Utérus : plusieurs nodules.

o o

OBSERVATION N° II (Cas N° 28 du Tableau III)

Madame C...

En 1963 : intervention (HALSTEDT) pour un épithélioma du sein gauche.

En 1965, apparaissent progressivement, en Avril et en Mai :

- une gêne à la marche ;

- des troubles sensitifs avec des douleurs à type de brûlures au niveau du membre inférieur gauche (Ces troubles ont tout d'abord été rapportés à une origine polynévritique et la malade avait été mise à la vitamine B_1) ;

- une hémianopsie latérale homonyme gauche ;

- une apraxie de l'habillage.

Hospitalisée dans un Service de médecine, elle est rapidement transportée en neuro-chirurgie, devant l'apparition de troubles de la conscience.

Elle est hospitalisée dans le Service le 23 Juin 1965.

A l'examen :

- obnubilation ;

- douleur à la pression de la fosse temporale gauche,
- hémianopsie latérale homonyme gauche,
- hémiplégie gauche brachio-faciale,
- F.O. : papilles à bords nets,
- état général satisfaisant.

EEG : tracé globalement perturbé, avec perturbations lentes et polymorphes sur la moitié postérieure de l'hémisphère droit.

Gamma-encéphalogramme : hyperfixation pariétale droite.

Artériographie carotidienne droite : image de tumeur pariétale droite

Intervention le 23 Juin 1965 : tumeur kystique pariétale droite.

- Le cyto-diagnostic est pratiqué dans le liquide kystique : présence de cellules anormales au noyau monstrueux : classe IV.

- Examen anatomo-pathologique : tumeur formée de cellules cylindriques en formations canalaires et acineuses, avec images de sécrétion : métastase d'épithélioma glandulaire.

Les suites opératoires sont bonnes ; l'hémiplégie régresse, mais l'hémianopsie persiste.

Le 13 Juillet 1965 : ponction lombaire : liquide clair ; seulement quelques lymphocytes au culot, classe I.

Le 23 Juillet 1965 : intervention hypophysaire: section de la tige pituitaire.

- Le cyto-diagnostic est pratiqué dans le liquide ventriculaire : nombreuses cellules endothéliales altérées, au noyau granuleux, mais pas de cellule néoplasique : classe I.

Revue plusieurs fois à la consultation :

- En Août 1965 : va bien ; elle se plaint essentiellement d'une polydipsie ; l'hémianopsie persiste ; l'EEG est voisin de la normale.

- En Décembre 1965 : R.A.S.

- En Août 1966 : va bien ; la malade retravaille et mène une vie active.

- En Mars 1967 : l'hémianopsie n'a pas régressé.

- En Juin 1967 : la malade est réhospitalisée pour un bilan :

- paresthésies du bord externe du pied droit,
- asymétrie faciale gauche,
- hémianopsie latérale homonyme gauche,
- anosmie,
- l'état général est satisfaisant,
- les examens sont normaux.

- En Novembre 1967 : la malade va bien, continue à mener une vie active et son métier de standardiste ; elle ne se plaint que de maux de tête ; l'EEG montre quelques signes irritatifs postérieurs sans gravité.

o o

La première de ces deux observations, celle de Mme B..., nous a paru intéressante à détailler pour deux raisons :

1/- C'est un exemple d'intervention hypophysaire pratiquée au cours de l'évolution d'un cancer du sein opéré 5 ans auparavant, avec présence de nombreuses métastases : ganglionnaires, médiastinales, ovariennes ; mais il n'existait pas de signe neurologique.

2/- Le cyto-diagnostic a donné des résultats

très satisfaisants quant à ses corrélations avec l'existence d'une métastase encéphalique :

- négatif (classe I), lors de la section de la tige pituitaire, en Mars 1959 ; la malade ne présente pas alors de métastase cérébrale.

- positif (classe III), en Novembre 1959, quand la malade est réhospitalisée et opérée d'une métastase frontale droite.

La survie de cette malade a été de 8 mois et demi, l'intervention hypophysaire ayant surtout amélioré l'état général et permis la reprise d'une vie normale pendant quatre mois.

Le cas de Mme C... est différent. Elle avait également subi une intervention pour cancer dans les antécédents (2 ans avant son hospitalisation dans le Service) ; mais par contre, elle présentait d'emblée un tableau neurologique complet de tumeur cérébrale. L'état général était très bon ; il n'y avait aucune métastase somatique.

L'intervention confirma qu'il s'agissait d'une métastase kystique pariétale droite :

- Le cyto-diagnostic pratiqué alors dans le liquide kystique était positif.
- Mais pratiqué dans le liquide lombaire, 15 jours après il est négatif. La malade va alors très bien ; les signes neurologiques sont en régression.

L'intervention sur l'hypophyse fut pratiquée un mois après l'intervention précédente.

- Le cyto-diagnostic fait alors dans le liquide ventriculaire est négatif.

Après un recul de deux ans, la malade va bien. Elle a été revue très récemment (Novembre 1967) : son état général est bon, elle ne présente aucune métastase.

La négativité du cyto-diagnostic était peut-être un argument de pronostic favorable.

CONCLUSIONS

Notre étude a porté sur un groupe de 98 malades neuro-chirurgicaux qui présentaient tous une tumeur métastatique encéphalique.

Pour la plupart, il s'agissait de malades qui avaient été traités médicalement ou chirurgicalement pour un cancer, soit de nombreuses années auparavant, soit dans les antécédents immédiats. Le diagnostic de métastase paraissait donc hautement probable. Ailleurs, la tumeur cérébrale était la première en date, et ce n'est que l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire ou nécropsique qui a permis d'en affirmer la nature secondaire.

Dans tous les cas, le cyto-diagnostic a été pratiqué de façon systématique simultanément aux deux examens.

Nous avons cherché ici, essentiellement, à établir les corrélations entre ses résultats et la présence effective ou non d'une métastase encéphalique.

A ce point de vue, nous pouvons dire que le cyto-diagnostic donne des résultats satisfaisants, puisque, dans l'ensemble de nos trois groupes considérés (cancers broncho-pulmonaires, cancers du sein et cancers d'origine diverse), le pourcentage d'erreur est en moyenne de 25 %, réparti en :

- 17 % de résultats faussement négatifs,
- 8 % de résultats faussement positifs.

Comment expliquer ces erreurs, dans l'un et

l'autre cas ?

= Un premier point est à souligner, et ceci est surtout valable pour le premier cas : le cyto-diagnostic n'a été, en règle, pratiqué qu'une fois sur un seul échantillon de LCR. Or, on a vu que la présence de cellules malignes dans le culot était en rapport direct avec la desquamation tumorale ; mais celle-ci est plus ou moins importante et elle n'est pas permanente.

Il faudrait pouvoir le répéter plusieurs jours de suite.

Certains auteurs signalent que le pourcentage de cellules présentes augmente avec la répétition des prélèvements, ceux-ci jouant un rôle de stimulation dans la desquamation cellulaire. Cependant, il est souvent difficile de répéter de nombreuses fois une ponction lombaire, et encore plus une ponction ventriculaire.

Par ailleurs, nous avons constaté, toujours dans le cas des résultats faussement négatifs, qu'il s'agissait souvent de localisations cérébelleuses. La localisation de la tumeur et peut-être même sa structure tissulaire semblant, elles, jouer un rôle. Mais le nombre de localisations cérébelleuses métastatiques,dans notre étude, n'est pas assez grand pour qu'on puisse établir une relation étroite entre les résultats du cyto-diagnostic et celles-ci.

Les résultats faussement positifs sont peu nombreux, puisqu'on n'en relève aucun dans les cancers broncho-pulmonaires, seulement 2 sur 40 dans le Tableau II (Métastases d'origine diverse), et 5 sur 38 dans le Tableau III (métastases de cancers du sein), soit 7 au total.

Sur ces 7 cas, s'il n'y avait pas de métastase encéphalique, trois fois existait une métastase osseuse :

- soit crânienne,

- soit rachidienne.

On peut admettre ici le passage de cellules malignes dans le LCR à partir de la tumeur osseuse.

= Deuxième point important : l'interprétation des cyto-diagnostics en fonction de l'origine topographique des prélèvements :

1/- Lorsqu'il s'agit de prélèvements intra-tumoraux ou kystiques, c'est-à-dire au voisinage immédiat de la tumeur, le cyto-diagnostic est toujours positif (exception faite d'une métastase de chorio-épithéliome - Cas N° 14 du Tableau II).

Deux cas illustrent cette affirmation :
- N° 8 du Tableau I,
- N° 28 du Tableau III.

Dans le premier cas (métastase de cancer du poumon) :

- négativité (classe II) dans les liquides lombaire et ventriculaire ;
- positivité (classe V) dans le liquide kystique.

Dans le deuxième cas (métastase cérébrale hémisphérique de cancer du sein) :

- négativité (classe I) dans les liquides lombaire et ventriculaire ;
- positivité (classe IV) dans le liquide kystique.

2/- Lorsqu'il s'agit de prélèvement ventriculaire :

- presque toujours positif quand il s'agit d'une métastase cérébrale de localisation hémisphérique,
- fréquemment négatif en cas de localisation cérébelleuse.

3/- Enfin, quand il s'agit de liquide prélevé par voie lombaire, les résultats sont beaucoup plus

variables :

- toujours positif dans les métastases méningées ;
- plus fréquemment positif dans les localisations cérébelleuses que ne l'est ici le liquide ventriculaire ;
- souvent négatif dans les localisations cérébrales hémisphériques.

Il y a donc un rapport étroit entre le siège de la tumeur et l'origine du prélèvement. Plus celui-ci sera proche de la première, plus le cyto-diagnostic aura des chances de donner un résultat positif. Ceci se conçoit facilement, le cyto-diagnostic reflétant la desquamation cellulaire qui se fait dans le liquide céphalo-rachidien.

Puisque les corrélations entre les résultats donnés par le cyto-diagnostic et l'existence d'une métastase sont satisfaisantes, cet examen peut-il contribuer utilement à l'établissement du diagnostic de telle lésion ?

Pour nous, la réponse est affirmative, cependant avec quelques réserves :

La plupart de nos cyto-diagnostics ont été faits dans le liquide ventriculaire prélevé, soit lors de la ventriculographie précédant l'intervention, soit le plus souvent en per-opératoire, par ponction directe des ventricules. On conçoit que, dans ce cas, il ne puisse servir au diagnostic, le résultat des frottis arrivant avec un retard trop important. Il faudrait, pour que le cyto-diagnostic soit considéré comme un examen de routine dans le dépistage d'une tumeur cérébrale, qu'il soit fait systématiquement dans le liquide lombaire, lors de l'examen initial du malade. Si de telles conditions peuvent être réunies dans certains cas, elles sont souvent difficiles à réaliser chez des malades neurochirurgicaux où un problème vital d'urgence se pose avant tout.

Au cours des interventions hypophysaires visant à limiter l'extension des cancers du sein (hypophysectomie ou section de la tige pituitaire), le cyto-diagnostic a été fait systématiquement dans tous les cas. Il a souvent apporté des renseignements précieux :

- Il a presque toujours été positif quand il existait une métastase, celle-ci étant parfois ignorée de l'opérateur, et c'est sur la positivité du cyto-diagnostic qu'une recherche plus poussée a permis, dans certains cas, d'intervenir sur elle.

- Lorsqu'il a été négatif, il n'y avait pas de métastase cérébrale, ni à l'intervention ni à l'autopsie pratiquée parfois des mois ou des années plus tard.

Il nous a semblé ici que le cyto-diagnostic pouvait jouer un rôle comme facteur pronostique. Nous n'avons pas, au cours de ce travail, poussé notre étude en ce sens. Il faudrait établir un rapport entre la négativité du cyto-diagnostic et le temps de survie. Nous avons soulevé ce problème à propos de l'observation de Mr. B... (métastase d'hypernéphrome).

AU TOTAL :

Dans la majorité des cas, l'identification des cellules cancéreuses du LCR par la méthode de PAPANICOLAOU constitue une investigation complémentaire non négligeable, à condition :

- qu'une technique rigoureuse soit respectée. Nous avons vu la multiplicité des méthodes proposées ; une des meilleures, qui donne le minimum d'artéfacts et qui respecte le mieux les caractères cytologiques de la cellule, semble être la méthode de filtration par filtres millipores. Cependant, elle est délicate, demande un matériel précis et un personnel entraîné. La méthode de sédimentation de SUTA (77) remédie à ces

inconvénients par sa simplicité et sa rapidité, mais nous n'en avons pas encore l'expérience suffisante.

- que les lames soient interprétées par un cytologiste entraîné ayant une connaissance parfaite de la cytologie normale et pathologique du LCR.

Mais surtout, pour que cet examen prenne une place de choix parmi les examens complémentaires, il faudrait, répétons-le :

- qu'il puisse être pratiqué sur un nombre d'échantillons plus grand de LCR ;

- qu'il puisse être fait plus facilement systématiquement, lors du bilan neurologique du malade, et ceci surtout chez tout malade présentant le moindre signe neurologique dans les suites d'une intervention pour cancer, quel qu'en soit le siège ;

- qu'en per-opératoire, on puisse disposer d'un matériel permettant le montage des lames immédiatement, et d'un moyen de lecture rapide.

Toutes ces conditions, nous semble-t-il, peuvent être facilement obtenues.

Nous avons surtout cherché à attirer l'attention sur un examen encore très fréquemment méconnu et oublié. Pourtant, les premières recherches concernant l'étude des cellules malignes dans le LCR sont anciennes, puisque nous avons vu qu'elles datent du début du siècle. Si, à cette époque, les nombreuses causes d'erreurs, dues tant à une technique défectueuse qu'à une mauvaise interprétation, expliquent le désintéressement pour cette recherche, ces raisons ne sont plus de mise aujourd'hui.

Le cyto-diagnostic du LCR doit être considéré comme un examen possible de dépistage d'une tumeur encéphalique, tout en connaissant ses limites. Il ne peut être qu'un examen d'appoint qui n'aura de valeur que confronté avec les résultats des autres

examens complémentaires. Il ne peut, à lui seul, en aucun cas, être suffisant pour affirmer ou infirmer la nature bénigne ou maligne de la tumeur.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. LE BEAU

B I B L I O G R A P H I E

1- ALAJOUANINE Th., BERTRAND J., CASTAIGNE P. et BLATRIX C.- Pinéaloblastome avec envahissement méningé et radiculaire diffus.- Revue Neurologique, 1950, 83, 4, 268-275.

2- ALAJOUANINE Th., HORNET Th. et THUREL R.- Pinéalome avec métastases multiples. Dissémination dans le LCR.- Revue Neurologique, 1937, 68, 6, 793.

3- ALZHEIMER - Einige Methoden zur fixierung der zellingen elemente der cerebro-spinal flüssigheit.- Zentralb. Nervenh. Psychiat. 1907, 30, 449-451.

4- BARKER L.F.- Neutrophilic myelocytes in the cerebrospinal fluid of a patient suffering from myeloid leukemia and their signifiance for the diagnosis of myeloleukemic infiltration of the leptomeninges.- Sth. Med. J., 1921, 14, 437.

5- BELLAMY J.- Differential leukocyte count of spinal fluid.- Am. J. Clin. Path., 1956, 26, 106.

6- BISCHOFF A.- Erfahrungen mit der tumorzell diagnostik in liquor cerebrospinalis.- Acta Neurochir. 1961, 9, 510-524.

7- BISCHOFF A.- Liquorcytodiagnostik.- Sandos. Panorama. Dez. 1962, 8.

8- BOUDIN G., BARBIZET J. et LABRAM C.- Intérêt diagnostique de la découverte de cellules néoplasiques dans le LCR.- Concours Méd., 1960, 4, B/A, 383-386.

9- BOTS G.Th.A.M., WENT L.N., SCHABERG A.- Results of a sedimentation technique for cytology of cerebro-spinal fluid.- Acta Cytolog., 1964, 8, N°3, 234-241.

10- BOYD - Diffuse tumours of meninges.- Am. J. Path., 1925, 583-593.

11- BRUCHER J.H., CERVOS-NAVARRO J.- Etude anatomoclinique de onze cas de carcinomatose méningée.- Acta Neurologica Belgica, 1960, 60, N°4,368-395.

12- BURTON J.F.- Tumours cells in cerebrospinal fluid.- Med. Radiog. Photog., 1961, 37, 22-23.

13- CASTAIGNE P., SICARD A., MARSAN C. et COURIE M.- A propos d'une observation de cellules néoplasiques découvertes dans le LCR.- Sem. Hôp. Paris, 1962, 39, 57-58.

14- CAIRNS H., RUSSELL D.S.- Intracranial and spinal metastases in gliomas of the brain.- Brain, 1931, 54, 377-420.

15- CHESTERMAN F.C., SEMPLE R.- A case of meningeal carcinomatosis.- Arch. Middlesex Hosp., 1953, 3, 201.

16- CHOMETTE G., VERDENNE Cl., PINAUDEAU Y., BROCHERIOU Cl., AURIEL N.- Localisation au névraxe des métastases cancéreuses.- Arch. Anat. Path., 1964, A/267.

17- CUMMINGS J.N.- Cerebrospinal fluid in diagnosis.-

Brit. Med. J., 1954, I, 449-451.

18- DAVID M., PLANIOL Mme Th., LAPRESLE J., LHERMITTE F. et PEQUIGNOT - Comment reconnaître et traiter les métastases encéphaliques des affections malignes.- Confrontations de l'Hôpital Necker. Discussions physio-pathologiques, cliniques et thérapeutiques.- Presse Médicale, 1967, 75, N° 8, 397-400.

19- DAUM S. et GRUNER J.- Valeur diagnostique de la présence de cellules néoplasiques dans le LCR.- Sem. Hôp. Paris, 1956, 32-27, 1545-1547.

20- DELARUE J. et LAUMONIER R.- Diagnostic cytologique des cancers dans les liquides et sécrétions biologiques.- Ann. Biol. Clin., 1950, 8, 1-35.

21- DUFOUR H.- Méningite sarcomateuse diffuse avec envahissement de la moelle et des racines. Cytologie positive et spéciale du LCR.- Revue Neurologique, 1904, 12, 104-106.

22- EISENHARDT L., CUSHING H.- Diagnostic of intracranial tumours by supravital technique. - Am. J. Path., 1930, 6, 541-552.

23- FORSTER E.- Die Bedentung der liquorzellbildes für die diagnostik der tumoren des Zentralnervensystem und die von Plexus und den Meningen ausgehenden Tumoren.- Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 1930, 126, 683-720.

24- GARDE A., TOMMASI, AIMARD G.- Les complications neurologiques des néoplasmes viscéraux.- Congrès de Psych. et Neurol. de Langue française, LVIe Session, Strasbourg, 1958, p. 255 et suivantes.

25- GREENFIELD J.G., CARMICHAEL E.A.- The cerebrospi-

nal fluid in clinical diagnosis.- Mac Millan, London, 1925.

26- GELIN G., ROSAN H.- Leucose aiguë avec leucoblastorrachie et syndrome méningé.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 67, 633.

27- HUMBERT G., ALEXIEFF W.- Contribution à l'étude de la méningite cancéreuse. Etude anatomo-clinique.- Rev. Méd. Paris, 1913, 33, 921-955.

28- HUTTON W.E.- A survey of the application of the molecular membrane filter to the study of cerebrospinal fluid cytology.- Am. J. Clin. Path., 1958, 30, 407-410.

29- JAMBON M., BERTRAND M., SALVANIF J.- Leucose aiguë avec myéloblastorrachie.- Soc. Sci. Méd. Montpellier, 1949.

30- KLINE T.E.- Cytological examination of cerebrospinal fluid.- Cancer, 1962, 15, 591-598.

31- KLINE T.E., SPIEGEL J., TINSLEY M.- Tumours cells in the cerebrospinal fluid.- J. Neurosurgery, 1962, 19, N° 8, 679-684.

32- KOSS L.G.- Diagnostic cytology and its histopathology bases.- J.B. Lippincott et C°, éd., 1961.

33- LARSON C., ROBSON J.T., REBERGER C.- Cytologic diagnosis of tumcurs cells in cerebrospinal fluid.- J. Neuros. (Springfield), 1953, 10, 337-341.

34- LE BEAU J., NGO NGOC M.C., NUOVO V.- Le cytodiagnostic dans les tumeurs malignes du cerveau. - La Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, N° 4, 215-219.

35- LECHELLE P., VIALAR S., CHAPUIS - Leucose aiguë avec leucoblastorrachie.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, 66, 793.

36- LUCIO POLLICE, GIUSEPPE CAZZATO - La carcinomatosi leptomeningea.- Revista di Anatomica Pathologica e di Oncologica, 1965, Vol. XXVII, N° 2, 141-169.

37- LEMIERRE A., BOLTANSKI E.- Un cas de méningite carcinomateuse. Intérêt clinique de la morphologie des cellules présentes dans le LCR.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1929, 53, 567-577.

38- LUPS S., HAAN A.- The cerebrospinal fluid.- New-York Elsevier Press Inc., 1954.

39- MARKS V. and MARRACK D.-Tumours cells in cerebrospinal fluid.- J. Neuros. Psychiat., 1960, 23, 194-201.

40- Mc CORMACK L.J.- Exfoliative cytology of cerebrospinal fluid.- Bull. Cancer Prog., 1960, 10, 165-169.

41- Mc CORMACK L.J., HAZARD J.B., GARNER W., KLOTZ J. G.- Cerebrospinal fluid changes in secondary carcinoma of meninges.- Am. J. Clin. Path., 1953, 23, 470-478.

42- Mc CORMACK L.J., HAZARD J.B., GARNER W., BELEVITCH D.- Identification of neoplastic cells in cerebrospinal fluid by Wet-film method.- Cancer, 1957, 10, 1293-1295.

43- Mc CORMICK W.F., COLEMAN S.- A membrane filter technic for cytology of spinal fluid.- Am. J. of Clin. Path., 1962, 38, 191-197.

44- Mc MENEMEY W.H.- Appraisal of smear diagnosis in neurosurgery.- Am. J. Clin. Path., 1960, 33, 471-479.

45- Mc MENEMEY W.H., CUMMINGS J.N.- Value of examination cerebrospinal fluid in diagnosis of intracranial tumours.- J. Clin. Path., 1959, 12, 400-401.

46- MEISSNER G.F.- Carcinoma of stomach with meningeal carcinosis. Report of four cases.- Cancer, 1953, 6, 313-318.

47- MURPHY E.F.- Cerebrospinal fluid in carcinomatosis of meninges.- Lancet, 1955, I, 231-232.

48- NAYLOR B.- An exfoliative cytologic study of intracranial fluid.- Neurology, 1961, II, 560-570.

49- NAYLOR B., PATH MC.- The cytologic diagnosis of cerebrospinal fluid.- Acta Cytologica, 1964, 8, Nº 2, 141-149.

50- NAYLOR B.- Cytologic study of intracranial fluid.- Acta Cytologica, 1961, 5, Nº 3, 198-202.

51- NAYRAC P., SEVIN, NIQUET, TAQUET A.- Diagnostic d'une métastase cérébrale par présence de cellules dans le LCR.- Rev. Neurologique, 1950, 82, 38-39.

52- NUOVO V., LE BEAU J.- Intérêt de la méthode de Papanicolaou dans le cyto-diagnostic des affections neuro-chirurgicales.- Neuro-chirurgie, 1963, 9, Nº 1, 43-56.

53- PAPANICOLAOU G.- Atlas of exfoliative cytology.- Haward University Press Cambridge Mass., 1954.

54- PENECKE R.- Ein fall von Basilärer meningeacalcinose mit positivera Liquorbefund.- Med. Klin., 1927, 123; 1645.

55- PIERSON B.- Cyto-diagnostic des tumeurs cérébrales.- Path. Biol., 1958, 6, Nº 3-4, 241-245.

56- PLATT W.R.- Exfoliative-cell diagnosis of central nervous system lesions.- Arch. Neur. Psych., 1951, 66(2), 119-143.

57- RAVINA A., PESTEL M., THIELIN R.- Cancer bronchique révélé par un syndrome méningé et la présence de cellules néoplasiques dans le LCR.- Presse Méd., 1955, 63, 1405-1406.

58- RINDFLEISCH W.- Uber diffuse sarkomatose der weichen Hirn und Rückenmarkshaüte mit Charakteristichem. Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit.- Dtsch. Z. Nervenheiltk Leipz., 1904, XXVI, 135-162.

59- ROSTADT J.- Zur cytologie der cerebrospinalflüssigkeit.- Ges. Neurol. Psychiat., 1916, 31, 228.

60- RUSSELL D.S., RUBINSTEIN J.J.- Pathology of tumours of the nervous system.- Arnold, London, 1959.

61- RUSSELL D.S., KRAYENBULH H., CAIRNS H.- The wet-film technique in the histological diagnosis of intra-cranial tumours. A rapid method.- J. Path. Bact., 1937, 45, 501-505.

62- SAYK J.- Cytologie der cerebrospinalflüssigkeit.- Fisher Verlag Iena, 1962.

63- SAYK J., LEMKE R.- Fortschritte der liquorzytologie bei der Diagnostik bösartiger Hirngeschwülste.

Psychiat. Neur. and Psychol., 1958, 10, 100.

64- SICARD J.A., GY A.- Méningite sarcomateuse à prédominance bulbo-protubérantielle. Cyto-diagnostic néoplasique.- Revue Neurol., 1908, 16,1245.

65- SPILLER W.G.- Gliomatosis of the pia and metastasis of glioma.- J. Neurol. Ment. Dis., 1907, 34, 297-302.

66- SCHROEDER A.H., ARDAO J.C., ESTRELLA R., ENEISCO and MEDOC J.- El Estudio citologico del liquido cefalorraquideo en el diagnostico de los tumores cerebrales y meningeos.- Ann. Montevideo, 1945, 19, 30.

67- SIZARET P., BAUDOIN J., CASANOVA, BENATRE A., DEZILE G.- Méningite sarcomateuse diffuse secondaire à un cancer bronchique. (A propos d'un cas).- Encéphale, 1966, Nº 6, 514-521.

68- SPRIGGS A.I.- Malignant cells in cerebrospinal fluid.- J. Clin. Path., 1954, 7, 122-130.

69- SPRIGGS A.I., BODDINGTON M.M.- Leukaemic cells in cerebrospinal fluid.- Brit. J. Haematol.,1959, 5, 83.

70- SPRIGGS A.I.- Myeloid cells in cerebrospinal fluid.- J. Neuro., Neurosurg. Psych., 1958, 21, 305.

71- SCHÖNENBERG H.- Eine einfache Method zur Herstellung gut differenzurbarer Liquorzellpraparate.- Dtsch. Med. Wschr., 1949, 74, 881.

72- STAMMLER A., MARGUTH F., SCHMITT-WITTKAMP E.- Die meningitis carcinomatosa und sarcomatosa.- Fortschr. Neurol. Psychiatr., 1964, 32/3, 53-77.

73- SZECSI S.- Neue Beiträge zur Cytologie des Liquor cerebrospinal : Über Art und Herkunft der Zellen. - Z. Ges. Neurol. Psychiat., 1911, 6, 537.

74- THUREL R., POUJOL J., CONTAMIN F.- Cancer du poumon révélé par une métastase cérébrale avec présence de cellules cancéreuses dans le LCR. Remarquables effets de la radiothérapie.- Revue Neurol., 1949, 81, 7, 612-613.

75- WIDAL F., ABRAMI P.- Cyto-diagnostic du cancer des centres nerveux. Présence de cellules néoplasiques dans le LCR.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1908, 3, 25, 335-347.

76- WÜLLENWEBER G.- Ein Fall von diffuser Meningealkarcinose mit tumorzellen im liquor.- Munch. Med. Wchnschr., 1923, 70, 1200-1201.

77- SUTA - Jednoduché zanizeni ke kvalitavnimv cytologickému vysetrovani Moku Mozkomisniho. A vypotku.- Ceskoslovenska Neurol., 1965, 28, 1-47.

78- SUBERO A., FONCIN J.F. et LE BEAU J.- Diagnostic cytologique du liquide céphalo-rachidien par la chambre de sédimentation de Suta.- Communication faite à la Société de Neuro-chirurgie de Langue française, Décembre 1967.